

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Versorgungsforschung  
in der Dermatologie und bei Pflegeberufen

Prof. Dr. med. Matthias Augustin

## Verträglichkeit, Wirksamkeit und Patientenseitiger Nutzen eines Chitosan-haltigen Wundsprays bei Ulcus cruris venosum

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Friderike-Hannelore Wiechel  
aus Greifswald

2015

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 05.04.2016

Veröffentlicht mit der Genehmigung der  
Medizinische Fakultät der Universität Hamburg.

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

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. E. Sebastian Debus

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	4
1.1. Hintergrund .....	4
1.2. Chronische Wunden – Ulcus cruris .....	5
1.2.1 Ulcus cruris venosum und chronisch venöse Insuffizienz .....	6
1.3. Phasen der Wundheilung .....	7
1.3.1 Inflammations- oder Exsudationsphase 1.-3. Tag .....	7
1.3.2 Proliferations- oder Granulationsphase 2.-14. Tag .....	8
1.3.3 Epithelisierungs- oder Differenzierungsphase 4.-21. Tag.....	8
1.4. Therapie chronisch venöser Insuffizienz und Ulcus cruris venosum .....	9
1.4.1 Lokale Wundtherapie .....	9
1.5. Chitosan .....	10
1.5.1 Eigenschaften und Wirkungsweise in der Wundheilung .....	12
1.5.2 Einsatzmöglichkeiten von Chitosan .....	16
1.5.3 Anwendungsformen von Chitosan in der Wundheilung .....	17
1.6. QURACTIV® DERM Wundspray .....	19
1.7. Studien zur Behandlung von chronischen Wunden mit Chitosan .....	19
1.8. Fragestellung.....	23
2. Material und Methoden .....	24
2.1. Hypothesen .....	24
2.2. Studienbeschreibung .....	29
2.2.1 Studiendesign .....	29
2.2.2 Verblindung.....	29
2.2.3 Randomisierung .....	29
2.2.4 Einschlusskriterien .....	30
2.2.5 Ausschlusskriterien .....	30
2.2.6 Abbruchkriterien .....	30
2.3. Ethische Aspekte der Studie .....	31
2.4. Studienablauf .....	31
2.4.1 Beschreibung der Behandlungsgruppen und Therapieanwendung .....	32
2.4.2 Therapieanwendung .....	33
2.4.3 Visite 1 .....	33

2.4.4 Visite 2 und 3 .....	34
2.4.5 Visite 4 .....	34
2.4.6 Visite 5 .....	34
2.5. Messinstrumente und Qualitätsindikatoren.....	35
2.5.1 Allgemeine klinische Verträglichkeit und Wirksamkeit .....	35
2.5.2 Erhebung des Globalen Wundscore .....	35
2.5.3 Messung von Wundgröße und Wundstatus.....	36
2.5.4 Bestimmung der Lebensqualität der Patienten .....	37
2.5.5 Bestimmung des patientendefinierten Nutzens .....	38
2.5.6 Bestimmung der Schmerzintensität.....	38
2.6. Dokumentationsmethoden .....	38
2.6.1 Erfassung unerwünschter Ereignisse.....	39
2.7. Statistische Auswertung .....	39
2.7.1 Explorative Analyse der Hauptzielkriterien .....	39
2.7.2 Deskriptive Analyse der Nebenzieldkriterien .....	40
2.7.3 Datengrundlage der Auswertung.....	40
2.7.4 Grafische Darstellung.....	40
3. Ergebnisse .....	41
3.1. Stichprobenbeschreibung .....	41
3.1.1 Demographische Daten .....	41
3.1.2 Messung der Wundgröße .....	42
3.2. Deskriptive Ergebnisse der Zielparameter .....	43
3.2.1 Wirksamkeit und Wundstatus .....	43
3.2.2 Allgemeine klinische Verträglichkeit.....	48
3.2.3 Sicherheit.....	48
3.2.4 Lebensqualität .....	50
3.2.5 Patientendefinierter Nutzen.....	60
3.2.6 Schmerz.....	61
3.3. Ergebnisse der Hypothesenprüfungen.....	63
3.3.1 Wirksamkeit .....	63
3.3.2 Allgemeine klinische Verträglichkeit.....	63
3.3.3 Wundgröße und Wundstatus .....	64
3.3.4 Lebensqualität .....	65

3.3.5 Patientendefinierter Nutzen .....	66
3.3.6 Schmerz .....	66
4. Diskussion .....	68
4.1. Methodenkritik.....	76
5. Zusammenfassung .....	78
6. Anhang .....	80
7. Abkürzungsverzeichnis .....	100
8. Literaturverzeichnis.....	102
9. Danksagung .....	109
10. Lebenslauf .....	110
11. Eidesstattliche Versicherung .....	111

# 1. Einleitung

## 1.1. Hintergrund

Chronische Wunden haben in Deutschland eine hohe medizinische und sozioökonomische Bedeutung (Augustin et al. 2012). Die Gesamtprävalenz chronischer Wunden und damit verbundener Wundheilungsstörungen beträgt im Jahr 2003 in der deutschen Durchschnittsbevölkerung zwischen dem 18. und 79. Lebensjahr für das floride Ulcus 0,1% und für das abgeheilte Ulcus 0,6% (Rabe et al. 2003). Es betrifft vor allem Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), chronisch venöser Insuffizienz (CVI) oder Diabetes mellitus. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Inzidenz. Jenseits des 80. Lebensjahres wird die Inzidenz mit 4-5% angegeben (Gillitzer 2002, Mekkes et al. 2003). Trotz eines hohen und produktiven Forschungsaufkommens im Bereich der Wundheilung, stellen chronische Wunden aufgrund ihrer Komplexität eine therapeutische Herausforderung dar. Für das Gesundheitssystem entstehen jährlich Kosten in Milliardenhöhe. Doch auch für den Patienten bedeutet das Leben mit einer chronifizierten Wunde starke Einbußen der Lebensqualität, die teils mit erheblichen finanziellen Belastungen einhergehen (Herberger et al. 2012). Die Tatsache, dass die Erkrankung oft progredient verläuft und zu Rezidiven neigt, erschwert sowohl die Lage des Patienten als auch die des Gesundheitssystems im Allgemeinen. Dies führt dazu, dass die moderne Wundtherapie immer wieder in den Fokus der Forschungsgruppen rückt, welche an neuen innovativen und optimierenden Behandlungskonzepten arbeiten. Die leitliniengerechte Therapie chronischer Wunden besteht zum einen aus der Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung, zum anderen aus einer phasengerechten Lokaltherapie (AWMF Leitlinie 2008). Die topische Wundtherapie dient der Unterstützung des natürlichen Wundheilungsprozess durch die Aufrechterhaltung des feuchten Wundmilieus. Es gibt eine Vielzahl von Produkten, welche den individuellen Bedürfnissen des Patienten sowie den unterschiedlichen Phasen der Wundheilung angepasst sind, wie zum Beispiel Alginat, Hydrogele, Schaumverbände, Hydropolymere, Hydrokolloide, silberhaltige Wundauflagen und biologisch aktive Wundverbände. Zu diesen letzteren Wundauflagen gehören Chitosan-basierte Produkte, welche die Eigenschaften und Biologie des Gewebes berücksichtigen, bioregulativ wirken und zu einer optimalen Stimulation der Gewebeneubildung führen (Muzzarelli 2009).

Vor diesem Hintergrund entstand die Entwicklung von QURACTIV® DERM Wundspray der Firma *Medoderm GmbH*. Das Spray enthält hochmolekulares, partiell positiv geladenes Chitosan, welches aus den Schalen von Krustentieren gewonnen wird. Es ist biokompatibel (Keong und Halim 2009) und hat durch seine physikalischen und bioaktiven Eigenschaften in allen Phasen der Wundheilung eine förderliche Wirkung. So konnte Chitosan eine antibakterielle (Andres et al. 2007), immunstimulierende (Mori et al. 2005 und Santos et al. 2007), analgetische (Okamoto et al. 2002) und geweberegenerierende Wirkung (Howling et al. 2001) sowohl *in vivo* als auch *in vitro* Studien mehrfach nachgewiesen werden. QURACTIV® DERM Wundspray verspricht durch seinen Inhaltsstoff Chitosan eine verbesserte Wundheilung, was es klinisch zu prüfen gilt.

Zur Bewertung der Wirksamkeit von QURACTIV® DERM Wundspray fehlen bislang klinische Daten. Vor diesem Hintergrund erfolgte die vorliegende mehrstufige Studienreihe. Zur Erlangung eines CE-Zertifikates sollten zunächst erste klinische Erfahrungen gesammelt werden, die die Verträglichkeit von QURACTIV® DERM unter Beweis stellen. Im zweiten Schritt sollte die klinische Wirksamkeit dieses Chitosan-haltigen Wundsprays im Vergleich zur Standardtherapie geprüft werden.

Neben der Untersuchung der Wirkungen auf das Ulcus cruris venosum (UCV), erfolgte ebenfalls die Untersuchung am gemischten Ulcus sowie beim diabetischen Fußsyndrom. Thema dieser Arbeit ist jedoch das UCV. Die folgende Studie wurde am Beispiel von Patienten mit UCV durchgeführt, um Daten zu Verträglichkeit, Wirksamkeit, Nutzen und patientendefinierten Nutzen von QURACTIV® DERM Wundspray zu generieren.

## **1.2. Chronische Wunden – Ulcus cruris**

Die Definition chronischer Wunden ist in der Literatur unterschiedlich. In der Leitlinie zur Lokaltherapie chronischer Wunden der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung (DGfW) definiert man eine chronische Wunde als Integritätsverlust der Haut und einer oder mehrerer darunter liegender Strukturen mit einer fehlenden Abheilung innerhalb von acht Wochen (Rüttermann et al., 2013). Das Deutsche Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP) hingegen definiert in ihrem Expertenstandard eine chronische Wunde, wenn sie nach 4 bis 5 Wochen unter fachgerechter Therapie keine

Heilungstendenz zeigt (DNQP 2009). Ursache ist ein gestörter Heilungsprozess, welcher im Vergleich zu akuten Wunden oft in der Phase der Inflammation, gelegentlich auch während der Granulation stagniert (Dissemond et al. 2006). Häufigste ätiologische Faktoren sind die pAVK, die CVI, Makro- und Mikroangiopathien bei Diabetes mellitus sowie Druckgeschwüre durch Immobilisation (Altmeyer 2013).

Ein Ulcus cruris (lat. Ulcus „Geschwür“, cruris „Schenkel“) nennt man einen Substanzdefekt der Haut, der bis in die Dermis oder Subkutis des Unterschenkels reichen kann und mit einer verzögerten Wundheilung einhergeht.

Es gibt verschiedene Formen des Krankheitsbildes: Das venöse, arterielle und gemischt arterio-venöse sowie das diabetische Ulcus. Im Folgenden soll allein die Genese des UCV genauer betrachtet werden.

### **1.2.1 Ulcus cruris venosum und chronisch venöse Insuffizienz**

Das UCV ist das Resultat einer langfristigen venösen Hypertonie mit CVI des oberflächlichen und bei volumenmässiger Überlastung auch des tiefen Venensystems, welche zu Gefäß- und Hautveränderung vor allem im Bereich des Malleolus medialis des Unterschenkels und Fußes führt. Es kann ebenfalls durch ein postthrombotisches Syndrom hervorgerufen werden. Epidemiologisch ist es mit 60-70% je nach Studie die häufigste Form der Beingeschwüre (Altmeyer 2013). Insgesamt sind Frauen durch eine generell höhere Lebenserwartung und die Wirkung von Schwangerschaften auf das Venensystem häufiger betroffen (Bromen et al. 2004). Ursächlich für die CVI kommen sowohl eine Klappeninsuffizienz der Beinvenen als auch das Versagen der zusätzlichen Pumpmechanismen des venösen Systems der unteren Extremität in Betracht (AWMF Leitlinie 2008). Durch den verminderten Blutrückfluss kommt es zu einer lokalen venösen Hypertension und zu einer Überlastung der Venen bis in die Kapillaren. Langfristig kommt es zu einer Veränderung der Gefäßwandbeschaffenheit, welche die Permeabilität der Kapillaren erhöht und zu einem vermehrten Austritt von Plasmaeiweißen und Blutbestandteilen in die Peripherie führt. Es entsteht ein Gewebeödem, das die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Haut beeinträchtigt und auf dessen Boden sich ein Ulcus entwickeln kann (AWMF Leitlinien 2008). Nach Widmer (1978) lässt sich die Erkrankung in drei Stadien einteilen.

*Einteilung der Chronisch venösen Insuffizienz nach Widmer:*

- Stadium I Corona phlebectatica paraplantaris, Unterschenkelödem
- Stadium II Trophisch bedingte Hautveränderungen: Dermatoliposklerose, Atrophie blanche, Stauungsekzem, Ödeme unterschiedlicher Ausprägung
- Stadium III Narbig abgeheiltes Ulcus (Ulcusnarbe) oder florides UCV

Bei typischen Symptomen und Verdacht auf eine CVI mit UCV ist die Doppler- oder Duplexsonographie das diagnostische Mittel der ersten Wahl (Kahle et al. 2011). Therapeutisch gibt es verschiedene kausale und lokale Behandlungsansätze. Ziel der kausalen Behandlung ist die Reduktion der Druck- und Volumenüberlastung des venösen Systems (Nicolaidis et al. 2008). Dies kann sowohl durch Kompressionstherapie als auch durch operative Maßnahmen erreicht werden. Lokaltheraeutisch kommen bei Stadium III nach Widmer verschiedene Möglichkeiten der Wundversorgung in Betracht, die in Abschnitt 1.4. erläutert werden.

### **1.3. Phasen der Wundheilung**

Die physiologische Wundheilung ist ein komplexes Geschehen zwischen Haut- und Immunzellen mit dem primären Ziel, die Funktionstüchtigkeit von traumatisiertem Gewebe wiederherzustellen und beansprucht in der Regel einen Zeitraum von meist weniger als 3 Wochen (Dissemond 2006). Man unterteilt die Wundheilung in mehrere aufeinanderfolgende, teils überlappende Phasen: Inflammationsphase, Granulationsphase und Differenzierungsphase, die im Folgenden kurz erläutert werden sollen.

#### **1.3.1 Inflammations- oder Exsudationsphase 1.-3. Tag**

Die erste Phase der Wundheilung setzt wenige Minuten nach Gewebeläsion mit der Blutgerinnung ein. Es kommt zur Blutstillung und Bildung von Schorf. Durch die gesteigerte Gefäßpermeabilität bildet sich ein Wundödem mit starker Exsudatbildung. Das gebildete Exsudat ist Ausdruck der körpereigenen Wundreinigung durch Ausschwemmung von Schorf, Fremdkörpern, Zelltrümmern und Mikroorganismen. Zeitnah kommt es zur Einwanderung von Abwehrzellen wie z.B. Leukozyten ins Wundgebiet, welche für den weiteren Abtransport von Gewebematerial und Bakterien verantwortlich sind. Ebenfalls regen sie die Produktion

und Sekretion von Wachstumsfaktoren und Botenstoffen an und sind somit essentiell für den weiteren Verlauf der Wundheilung. In der späteren Inflammationsphase dominiert die Sekretion von Zytokinen, welche ausschlaggebend für die weitere Rekrutierung von Immunzellen und die Sekretion von Botenstoffen wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), Interleukinen (IL) und anderen sind. Kennzeichen der ersten Phase der Wundheilung sind Überwärmung, Ödem, Rötung und Schmerz mit oftmals einhergehender Funktionseinschränkung (Sellmer et al. 2010).

### **1.3.2 Proliferations- oder Granulationsphase 2.-14. Tag**

Im Anschluss an die Reinigungsphase beginnt die Reparatur. Wachstumsfaktoren stimulieren die Proliferation der Fibroblasten und Endothelzellen und führen zum Einsprossen neuer Gefäße aus der gesunden Wundumgebung in das Wundgebiet. Es bildet sich das Granulationsgewebe am Wundgrund, welches durch seine dunkelrote Farbe als Zeichen des verstärkten Bluteinstroms erkennbar ist. Das Granulationsgewebe ist die Voraussetzung für die Epithelisierung (Sellmer et al. 2010, Hengge und Ruzicka 2006).

### **1.3.3 Epithelisierungs- oder Differenzierungsphase 4.-21. Tag**

Nachdem sich im gesamten Wundgebiet Granulationsgewebe gebildet hat, kommt es zur verstärkten Bildung von Bestandteilen des Narbengewebes wie Kollagen und Proteoglykanen durch Fibroblasten. Es kommt zur Kontraktion der Wunde mit Bildung von Narbengewebe und Reepithelisierung. Sobald das Epithel das Wundgebiet bedeckt hat, ist die Wundheilung abgeschlossen (Sellmer et al. 2010, Hengge und Ruzicka 2006).

Die physiologische Wundheilung ist immer im Kontext des Gesamtorganismus zu sehen und ist abhängig von dessen Zustand. Bei schlechter Durchblutung, Immobilität, Diabetes mellitus oder anderen Risikofaktoren ist die Wundheilung eingeschränkt und stagniert in den Phasen der Inflammation oder Granulation. Unter diesen Bedingungen erfolgt eine verzögerte Wundheilung, die im Allgemeinen sehr langsam abläuft, jedoch durch die Herstellung eines geeigneten Wundmilieus beschleunigt werden kann.

## **1.4. Therapie chronisch venöser Insuffizienz und Ulcus cruris venosum**

Neben der Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung ist eine phasengerechte lokale Wundtherapie Hauptziel in der Versorgung des UCV. Diese Kombinationstherapie ist essentiell um schwerwiegende Nebenwirkungen wie lokale Wundinfektionen, aseptische Entzündungen, verstärkte Ödembildung oder Immobilität zu vermeiden (AWMF Leitlinien 2010).

Grundlegendes Ziel der Behandlung bei CVI und UCV besteht in einer Verbesserung des gestörten venösen Rückflusses durch Kompression. Weiter ist gezieltes Bewegungstraining im Rahmen von körperlicher Aktivität oder krankengymnastischer Betreuung wichtig für die Förderung der Funktion der venösen Muskelpumpe (Plewig et al. 2012). Die Kompressionstherapie hat in Kombination mit Förderung der Aktivität der Muskelpumpe eine antiödematöse und rheologische Wirkung. Haben sich bereits Ödeme gebildet, kann dies den Wundheilungsprozess entscheidend beeinträchtigen. Kontraindikationen der Kompressionstherapie gilt es zu Beginn der Behandlung auszuschließen (fortgeschrittene pAVK, dekompensierte Herzinsuffizienz, septische Phlebitis, Phlegmasia coerulea dolens) (AWMF Leitlinien 2010). Meist basieren CVI und Ulcerationen auf einer Systemerkrankung wie Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus. Für einen optimalen Therapieverlauf ist es daher von Bedeutung eine zugrunde liegende Erkrankung auszuschließen oder zu behandeln. Hilfreich ist auch eine aktive Auffrischimpfung gegen Tetanus (Plewig et al. 2012).

### **1.4.1 Lokale Wundtherapie**

Lokaltherapeutisch gibt es je nach Größe des Ulcus und Wundbeschaffenheit eine große Auswahl an Wundauflagen. Wegen der Gefahr kontaktallergischer Reaktionen, wodurch die Behandlung verkompliziert werden könnte, sind Externa und Wundauflagen ohne sensibilisierende Inhaltsstoffe zu bevorzugen. Wichtig ist auch zu beachten, dass lokaltherapeutische Maßnahmen nicht ursächlich eingesetzt werden und somit nur adjuvant wirksam sind. Einzig die Therapie der CVI durch zum Beispiel Kompressionstherapie und damit der Verbesserung des venösen Rückstroms ist ursächlich an dem Heilungsverlauf beteiligt (Plewig et al. 2012).

Grundsatz der idealen lokalen Wundversorgung bei UCV ist die feuchte Wundbehandlung. Das feuchte Wundmilieu schützt die Wunde vor Austrocknung und Infektionen und sorgt durch ein geeignetes Temperatur- und Feuchtigkeitsniveau für eine beschleunigte Wundheilung (Kahle et al. 2011). Aufgrund des Zustands des jeweiligen Ulcus erfolgen nacheinander Debridement mit Entfernung von Belägen, Krusten und nekrotischem Material, antiinfektiöse Behandlung bei infizierten Wunden mittels antiseptischen und antimikrobiellen Externa sowie die Feuchtbehandlung mit spezifischen Wundauflagen (Hydrogele,-kolloide und -polymere, Fettgaze, Schaumstoffe oder Alginat). Bei schwierigen Wundverhältnissen kann eine operative Sanierung zur Ulcusdeckung durch Hauttransplantation in Erwägung gezogen werden (Rassner 2009).

Zur Rezidivprophylaxe ist die konsequente Kompression und frühzeitige Mobilisierung von Bedeutung. Außerdem ist es wichtig, den Patienten in die Behandlungsmaßnahmen mit einzubeziehen, ihn zu motivieren und zu schulen (Hautpflege, Kompressionsstrumpfanwendung, Mobilität) (AWMF Leitlinie 2010).

## **1.5. Chitosan**

In dieser Arbeit soll im Rahmen der klinischen Studie zu QURACTIV® DERM Wundspray die Wirkung von Chitosan auf die Wundheilung bei venösen Ulcera untersucht werden.

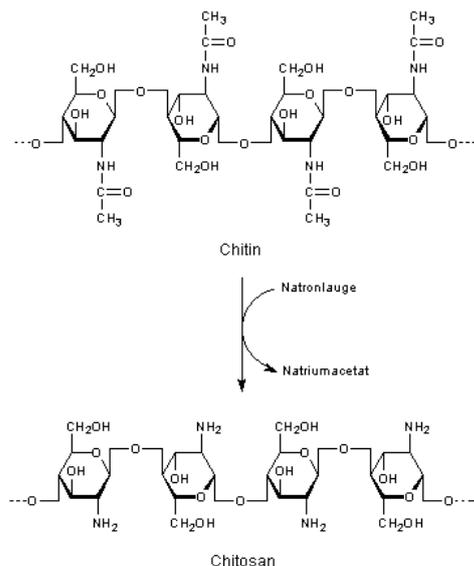
Vor dem Hintergrund, dass das Interesse der Bevölkerung an natürlichen Biopolymeren in Produkten und Anwendungsmaterialien stetig wächst und die Gesellschaft bereit ist, einen höheren Preis für den Nachhaltigkeitsaspekt bei der Verwendung erneuerbarer, biokompatibler und biologisch abbaubarer Ressourcen zu zahlen, gewinnt der Einsatz von Polysacchariden wie Cellulose, Pektin, Chitin oder Chitosan immer mehr an Bedeutung (Tharanatan 2003).

Chitosan ist ein hochmolekulares, partiell positiv geladenes Polysaccharid, für dessen Herstellung Chitin als Ausgangsmaterial dient. Als Gerüstsubstanz von Krustentieren, Insekten sowie Pilzen und einigen Arten der Wirbellosen ist Chitin nach Cellulose der zweithäufigste verfügbare Naturstoff der Welt und wird vor allem als Abfallprodukt bei der Verarbeitung von Garnelen und Krebsen gewonnen.

Chitosan ist das N-deacetylierte Derivat von Chitin. Chitosan kann in unterschiedlichen Kettenlängen und Deacetylierungsgraden vorliegen und umfasst damit eine Vielzahl von Derivaten, die sich hinsichtlich ihrer physikalischen-chemischen Eigenschaften unterscheiden. Je nach Kettenlänge des Polymers unterscheidet man zwischen nieder- und hochmolekularem Chitosan (Molekulargewicht 10 000Da bis ca. 2 000 000Da). Der Deacetylierungsgrad von Chitosan beschreibt den Anteil an freien und reaktiven Aminogruppen im Polymer und kann variieren. Neben Molekulargewicht und Deacetylierungsgrad beeinflussen die Umgebungsbedingungen (z.B. pH-Wert, Temperatur) die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Chitosanlösungen, wie z.B. die Viskosität und Elastizität (Illum 1998, Rabea et al. 2003). Aufgrund seiner biologischen Struktur und vielversprechenden physikalischen-chemischen Eigenschaften sowie der günstigen Herstellungskosten gerät das Biopolymer in den letzten Jahrzehnten zunehmend in den Mittelpunkt anwendungsorientierter Untersuchungen. Chitosan hat durch seine gute Bioverträglichkeit (Keong und Halim 2009), biologische Abbaubarkeit (Chandy und Sharma 1990), fehlende Toxizität (Shigemasa und Minami 1995), hämostatischen (Park et al. 2004), antibakteriellen (Uchida et al. 1989) und fungiziden (Allan und Hadwiger 1979) Eigenschaften sowie durch den Besitz von positiv geladenen Aminogruppen ein breites Anwendungsspektrum in den verschiedenen Bereichen Industrie, Medizin und Kosmetik.

### 1.5.1 Eigenschaften und Wirkungsweise in der Wundheilung

Für das Verständnis der biologischen und physikalischen Eigenschaften von Chitosan während der Wundheilung ist es wichtig, sich die chemische Zuordnung und Struktur der Verbindung zu verdeutlichen. Anhand dieser lassen sich viele seiner Eigenschaften ableiten. Abbildung 1 gibt einen Überblick über den unterschiedlichen Aufbau von Chitosan und seiner natürlichen Vorstufe Chitin.



**Abbildung 1: Deacetylierung von Chitin zu Chitosan**

Chitin und Chitosan zählen zu den Heteroglykanen und sind aus 2 verschiedenen Monosaccharideinheiten aufgebaut: Glucosamin und N-Acetylglucosamin. Beide Bausteine sind als Bestandteil der extrazellulären Matrix und der Zellwand von Bakterien ebenso körpereigene Substanzen. Die Moleküle sind über β-1,4-Bindungen verknüpft und besitzen spezifische funktionelle Gruppen. Kennzeichnend ist das Vorhandensein von Hydroxylgruppen, deren Hydrophilie essentiell für die Aufrechterhaltung des feuchten Wundmilieus ist, und N-Acetyl-Gruppen. Natürliches Chitin besteht vollständig aus N-Acetylglucosamin. Durch Deacetylierung mit Hilfe von Natronlauge oder enzymatisch mit einer Deacetylase bildet sich aus dieser Grundsubstanz Chitosan: Ein farbloser, amorpher, zäher Stoff. Bei der chemischen Reaktion entstehen durch Abspaltung der Acetyl-Gruppe freie Aminogruppen und, wie auf der Abbildung 1 zu sehen, als Nebenprodukt Natriumacetat. Ein hoher Anteil an freien Aminogruppen bedingt eine Positivierung der Verbindung und bildet die Basis für die herausragenden Eigenschaften von Chitosan. Wie hoch der Anteil an

freien Aminogruppen ist, lässt sich durch den Acetylierungsgrad beschreiben. Je kleiner der Acetylierungsgrad, d.h. je höher die Anzahl an freigewordenen Aminogruppen, desto höher ist die Bioaktivität der Substanz. Es gibt keinen genau definierten Übergang zwischen dem N-acetylierten Chitin und dem teilweise acetylierten Chitosan. In der Regel spricht man von Chitosan, wenn der Acetylierungsgrad unter 40-50% liegt und das Biopolymer in verdünnten Säuren löslich ist. Durch diese Löslichkeit wird die Substanz interessant für viele Verwendungsmöglichkeiten, denn durch stark verdünnte Säuren, mit Ausnahme der Schwefelsäure, lässt sich Chitosan in eine viskose Lösung (Ammoniumsalz) umwandeln. Diese Chitosanlösungen lassen sich durch Trocknen oder Gelieren zu unterschiedlichen Formen verarbeiten, wie z.B. Folien, Fäden, Röhrchen und Beschichtungen. Detaillierte Informationen der verschiedenen Anwendungsformen im Wundbereich, aber auch in der allgemeinen Industrie befinden sich in den Abschnitten 1.5.2 und 1.5.3.

Wie weiter oben beschrieben beruhen die antibakteriellen (Uchida et al. 1989), antifungalen (Hirano und Nagao 1989), antiallergen (Shigemasa und Minami 1995), hämostatischen (Park et al. 2004) und wundheilungsfördernden (Ueno et al. 2001, Howling et al. 2001) Eigenschaften hauptsächlich auf dem Besitz an einem hohen Anteil an freien reaktiven Aminogruppen, welche die positive Ladung der Substanz bedingen. Aus der Physik ist bekannt, dass elektrisch positiv und negativ geladene Teilchen miteinander in elektrostatische Wechselwirkung treten: Die Teilchen ziehen sich an. Das gleiche Prinzip ist für Chitosan und seine Interaktion mit den verschiedensten Zelltypen anwendbar.

### **Antibakterielle Wirkung**

Die antibakteriellen Eigenschaften wurden mehrfach in Studien belegt (Li et. al 2011, Tang et al. 2010, Mallick et al. 2012, Veves et al. 2002). Die antibakterielle Wirkung beruht auf der Inhibition der Bindung von Bakterien an Oberflächen, die durch die hydrophoben und elektrostatischen Interaktionen erfolgt und Komplexierung von Metallionen (Andres et al. 2007). Durch diese Wechselwirkungen kommt es zu Veränderungen der Permeabilität und infolgedessen zur Schädigung der bakteriellen Zellmembran und somit direkt zum Zelltod. Weitere Auswirkungen betreffen die zelluläre Energieversorgung sowie Einschränkung und Inhibierung der Proteinbiosynthese.

### **Hämostatische Wirkung**

Durch elektrostatische Ladungsunterschiede kommt es zur Agglutination von Erythrozyten, die Blutgerinnung wird unter Umgehung des plasmatischen Gerinnungssystems gefördert und die Blutung gestillt. Entscheidend ist das Molekulargewicht von Chitosan. Hochmolekulares Chitosan (M~ 600 000Da) zeigt einen deutlich größeren Effekt auf die hämostatische Wirkung als nieder- (M~ 150 000Da) oder mittelmolekulares (M~ 400 000Da) Chitosan (Park et al. 2004, Rao et al. 1997, Kim und Rajapakse 2005).

### **Immunfördernde Wirkung**

Chitosan unterstützt die Regulation von Entzündungsmediatoren (Ueno et al. 2001, Jayakumar et al. 2011, Benabid et al. 2012). Es wirkt unter anderem inhibierend auf Prostaglandin E2 (PGE2) und Cyclooxygenase-2 (COX-2). Des Weiteren schwächt Chitosan die Wirkung entzündungsfördernder Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-8 und inhibiert die neutrophile Elastaseaktivität, welche für das proteolytische Milieu von Druckwunden und Zytokinexpression verantwortlich ist. Gleichzeitig erfolgt durch Förderung der Freisetzung von Zytokinen aus der PDGF-Gruppe (*platelet derived growth factor*), TGF- $\beta$  und Steigerung der Granulozytenfunktion eine Stimulation von Immunzellen (Ueno et al. 2001, Jayakumar et al. 2011, Lamalice et al. 2007). Sowohl die spezifische (Aktivierung von CD4+ T-Lymphozyten über Antigenpräsentation (Alberts et al. 2008)) als auch unspezifische (Förderung der Makrophagenaktivität (Smith et al. 2005, Mahida 2000)) Immunabwehr werden beeinflusst.

### **Stimulation der Angiogenese**

Die Chitosan-bedingte Makrophagenstimulation fördert durch eine gesteigerte Produktion von VEGF-A (*vascular endothelial growth factor-A*) die Angiogenese (Goodsell 2002). VEGF-A stimuliert die Teilung und Migration von Endothelzellen, was zur Remodellierung des verwundeten Gewebes führt (Lamalice et al. 2007).

### **Förderung der Granulation, des Gewebeaufbaus und der Epithelbildung**

Chitosan führt zur Freisetzung von TGF- $\beta$ , ein Wachstumsfaktor, welcher die Synthese von Kollagen in den Fibroblasten aktiviert. Außerdem stimuliert Chitosan die Keratinozyten der Epidermis, was eine gesteigerte Produktion von Keratin zur Folge hat (Ueno et al. 2001 und Howling et al. 2001).

## Stimulation der Zellproliferation und Initiierung der Fibroblastenproliferation

N-Acetylglucosamin als wichtige Molekülstruktur fördert die Fibroblastenproliferation (Jayakumar et al. 2011). Weiter kommt es durch die bereits erwähnte Makrophagenstimulation zur vermehrten Bildung von PDGF. PDGF führt einerseits zur verstärkten Fibroblastenproliferation (Pierce et al. 1989), andererseits durch Stimulation der Zellproliferation direkt zur Beschleunigung der Wundheilung (Battegay et al. 1994). Die Wirkung wird durch den PDGF-Rezeptor vermittelt sowie der damit verbundenen Anregung der Tyrosinkinase-Aktivität (Beyer und Distler 2013). Zuletzt regt die Substanz die Produktion von Kollagen und Proteoglykanen an, was für eine erhöhte Stabilität der extrazellulären Matrix sorgt (Alsarra 2009).

## Minimierung der Narbenbildung und verstärkte Narbenrückbildung

Durch Minderung und Inhibierung entzündungsfördernder Metaboliten und antibakteriellen, antifungalen Eigenschaften wirkt Chitosan antientzündlich und minimiert die Narbenbildung (Boateng et al. 2003). Durch Minderung der Fibroblastenproliferation durch Chitosan wird einer möglichen Hyperplasie des heilenden Gewebes entgegenwirkt (Ueno et al. 2001, Jayakumar et al. 2011, Boateng et al. 2003).

Die folgende Abbildung 2 gibt einen Überblick über die physiologischen Ansatzpunkte von Chitosan in der Wundheilung.

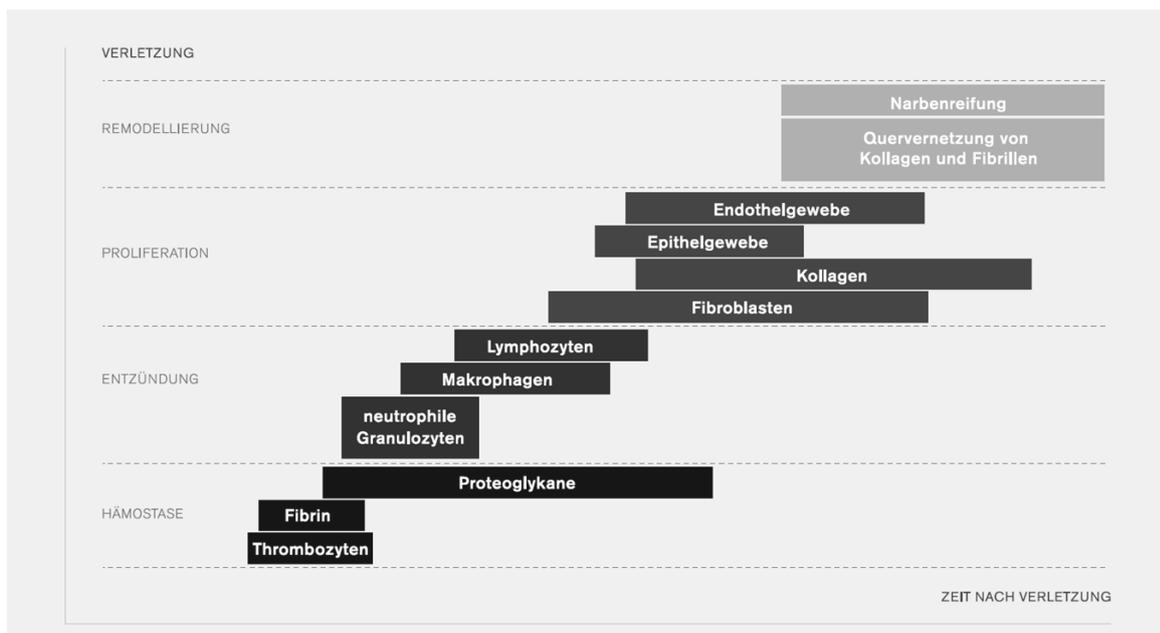


Abbildung 2: Wirkung von Chitosan auf die Phasen der Wundheilung

### **1.5.2 Einsatzmöglichkeiten von Chitosan**

Als zweithäufigster Naturstoff der Welt ist Chitosan eine vielfältig nutzbare Substanz, die ihren Einsatz in den unterschiedlichsten Industriezweigen findet. Diese Bandbreite beruht auf den viskositätserhöhenden und filmbildenden Eigenschaften von Chitosan, dessen Fähigkeit Ionen und Moleküle zu binden und seiner Fähigkeit zum Ionenaustausch. Im Folgenden werden einige Einsatzmöglichkeiten kurz dargelegt.

#### **Chitosan in der Gewichtsreduktion**

Chitosan kann als natürlicher Ballaststoff dazu dienen, die im Verdauungstrakt ankommenden negativ geladenen Fettmoleküle irreversibel zu binden und auszuschleiden. Es kann jedoch durch eine eingeschränkte Resorptionsleistung von fettlöslichen Vitaminen und Arzneistoffen zu Mangelzuständen und Gesundheitsgefahren kommen (Hänsel und Sticher 2010).

#### **Chitosan in der Abwasserreinigung**

Die Wasseraufbereitung ist ein komplexes Verfahren. Einen wichtigen Schritt stellt das Ionenaustauschprinzip dar. Durch seine Fähigkeit Schwermetallionen zu adsorbieren, aber keinen Komplex mit Magnesium-, Calcium-, Kalium- und Natrium-Ionen einzugehen, eignet sich Chitosan, um selektiv toxische Schwermetalle aus natürlichen Gewässern zu entfernen und auszufällen (Hänsel und Sticher 2010).

#### **Chitosan in der Kosmetikindustrie**

In der Kosmetikindustrie wird Chitosan als Filmbildner oder Feuchthalter eingesetzt (Hänsel 2010), findet Einsatz in Haarfestiger und –färbemitteln sowie in Haut- und Nagelpflegemitteln (Kirchmayer 2001). In Form von Zahnpasta, z.B. Chitodent<sup>®</sup>, dient es zur Kariesprophylaxe und verminderter Zahnplaquebildung (Janke 2005).

#### **Chitosan in der Pharmazie und Medizin**

Interessante Anwendungsmöglichkeiten finden sich im Bereich der Pharmazie und Medizin. Von Bedeutung ist seine cholesterinsenkende Wirkung zur Prävention von Herz-Kreislaufkrankheiten (Sugano et al. 1988, Tiwari 2004). Darüber hinaus findet Chitosan Anwendung in der Enzymimmobilisierung (Hänsel und Sticher 2010).

In der pharmazeutischen Technologie werden Chitosan und seine Derivate als vielversprechende Hilfsstoffe der Zukunft gewertet. Ein Beispiel ist Indometacin, wo

gezeigt werden konnte, dass niedermolekulares Chitosan als Hilfsstoff in oralen Arzneiformen zur verbesserten Löslichkeit und Bioverfügbarkeit eingesetzt werden kann (Shiraishi et al. 1993). Chitosan-Derivate können als Trägermedium für Arzneistoffe in therapeutischen Systemen und für die Optimierung der dosierten Freisetzungen von Wirkstoffen in Betracht gezogen werden wie beispielhaft als geeignete Trägersubstanz für „bone morphogenetic protein“ zur Reparatur von Gelenkknorpel (Mattioli-Belmonte 1999). Außerdem hat Chitosan Potenzial für die Gewebewiederherstellung von Knorpel-, Bandscheiben- und Knochengewebe (Raftery et al. 2013).

### **Chitosan in der Zahnheilkunde**

Die antibakteriellen Eigenschaften im Rahmen der Prophylaxe von Plaquebildung, Karies und Parodontitis sind nachgewiesen worden (Fujiwara et al. 2004, Tarsi et al. 1997, Decker et al. 2005, İkinci et al. 2002). Weiter wurde gezeigt, dass Chitosan einen stimulierenden Effekt auf die Wundheilung im Mundhöhlenbereich haben kann (Muzzarelli et al. 1989). Im zahnprothetischen Fachgebiet eignet sich Chitosan als Hüllmaterial für die Herstellung von Zahnimplantaten (Bumgardner et al. 2003). Zusätzlich kann es unterstützend bei Amalgamsanierungen durch Bindung von Quecksilber-Ionen zum Einsatz kommen (Eiden 1980).

### **Chitosan in anderen Industriezweigen**

Zuzüglich findet die Substanz Anwendung als Ausgangsmaterial für neue Kunststoffe, veredelt und imprägniert Papier, Textilien und andere Materialien und lässt sich zu Haushaltsfolien oder Einweggeschirr verarbeiten. Produkte aus Chitosan sind biologisch abbaubar und somit ökologisch (Kirchmayer 2001).

### **1.5.3 Anwendungsformen von Chitosan in der Wundheilung**

Die unter 1.5.1 beschriebenen Eigenschaften machen deutlich, dass Chitosan und Chitosan-Derivate besonders bei der Behandlung von chronischen Wunden eingesetzt werden können. Es gibt ein breites Entwicklungsspektrum an Chitosan-haltigen Wundauflagen, welche je nach Wundverhältnissen und therapeutischem Bedarf individuell Einsatz finden. Dabei sollte eine ideale Wundaufgabe das feuchte Wundmilieu aufrechterhalten, einen optimalen Gasaustausch zwischen Wunde, Wundaufgabe und Umgebung gewährleisten, eine schützende Funktion für

mechanische Reize und sekundäre Keimbesiedlungen aufweisen und darüber hinaus fähig sein, überschüssiges Wundexsudat aufzunehmen (Jayakumar et al. 2011).

So wurden unter anderem Chitosan-basierte faserhaltige Wundauflagen entwickelt oder durch Phasenseparation, molekulares Self-Assembly und Electrospinning nanofibröse Materialien. Zur Letzteren zählen beispielhaft zusammengesetzte Auflagen aus Carboxyethyl-Chitosan und Polyvinylalkohol, welchen eine zellproliferative und geweberegnerierende Wirkung nachgewiesen werden konnte (Zhou et al. 2008). Die Verwendung von nanofibrösen Chitosan in Kombination mit Kollagen induziert durch die zusätzlich bioaktiven Eigenschaften des Kollagens optimal Zellmigration und -proliferation (Chen et al. 2006). Ausserdem gibt es Kombinationspräparate mit anderen natürlichen Polymeren wie beispielsweise mit Alginaten, Hyaluronsäure, Polyethylenglycoldiacrylat, Polyvinylalkohol,  $\gamma$ -Polyglutaminsäure oder 2-Hydroxyethylmethacrylat (Jayakumar et al. 2011), aber auch Nanopartikeln aus Silber (Ag) oder Zinkoxid (ZnO) (Vicentini et al. 2010). Li et al. (2010) wiesen in vitro an verschiedenen Bakterienstämmen und Pilzen (*Bacillus subtilis*, *E. coli*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Rhizopus*) nach, dass es vor allem einer Verbindung aus Chitosan/Ag/ZnO im Gegensatz zu Chitosan/Ag oder Chitosan/ZnO zu einer verstärkten antibakteriellen Wirkung kam (Li et al. 2010).

Weiter existieren netz- und schwammartige Wundauflagen aus Chitosan, welche durch eine 3-dimensionale poröse Struktur für die Gewebeneubildung geeignet sind. Die Struktur erleichtert je nach Gewebetyp das Anheften der Zellen, ihre Proliferation und Differenzierung (Sachlos und Czernuszka 2003) und wird beispielsweise bei Knorpeldefekten bevorzugt eingesetzt (Jayakumar et al. 2011). Schwämme dienen vor allem der Absorption von Wundexsudat und Zellinteraktion. Gute Ergebnisse konnten auch in Kombination mit antibiotischen Wirkstoffen wie Norfloxacin erzielt werden (Denkbaş et al. 2004) oder einem zusammengesetzten nanofibrösen ZnO/Chitosan-Schwamm. Letzterer zeigt neben antibakteriellen, auch koagulierende und proliferative Eigenschaften (Jayakumar et al. 2011). Sie werden auch bei Brandwunden eingesetzt (Sachlos und Czernuszka 2003).

Ebenfalls kommen Hydrogele als lokale Anwendungsformen zur feuchten Wundversorgung zum Einsatz. Chitosan-haltige Hydrogele haben den Vorteil, dass sie sich optimal an die Wundverhältnisse anpassen, die Wundfläche abdichten und Wundsekret binden. Außerdem sorgen sie durch ihre Fähigkeit die Wundkontraktion zu fördern für einen beschleunigten Heilungsprozess (Jayakumar et al 2011, Lee et al. 2009).

## **1.6. QURACTIV® DERM Wundspray**

In dieser Arbeit werden Verträglichkeit, Wirksamkeit und patientendefinierter Nutzen von QURACTIV® DERM Wundspray bei UCV untersucht. Im Laufe der klinischen Studie erfolgte eine Namensänderung des Produkts von QiGel® in QURACTIV®DERM. Die studienspezifischen Dokumente wurden jedoch nicht geändert und sind aus diesem Grund noch mit dem alten Produktnamen versehen. Das Spray dient zur äußeren lokalen Behandlung von Ulcus cruris und soll aktive Unterstützung im gesamten Heilungsprozess bieten.

Das Wundspray enthält Chitosan in gelöster Form. Die Lösung hat einen pH-Wert von 5-5,5, welcher dem pH-Wert gesunder Haut entspricht (Braun-Falco und Korting 1986). Bei Applikation erhält die Wunde neben dem mechanischen Schutz durch die Chitosan-Membran zusätzlich eine „körpereigene“ Unterstützung durch die physiologischen Eigenschaften der Substanz. Mit Hilfe der vereinfachten Anwendungsform als Spray verteilt sich die Chitosan-Membran auf die unterschiedlichen Schichten der Wundoberfläche und sorgt für eine optimale Anpassung an die Wundumgebung.

Zusammenfassend kann, wie unter 1.5.1 beschrieben, festgestellt werden, dass die elektrostatischen Eigenschaften von Chitosan aktiv durch Förderung der Granulation, Unterstützung der Epithelneubildung und Stimulation der Neubildung von Bindegewebe die Wundheilung beschleunigen können. Die Substanz wirkt durch ihre hämostatischen, antibakteriellen und schmerzlindernden Eigenschaften additiv und optimiert somit den Behandlungsverlauf. Durch die hohe Biokompatibilität, ohne Zusatz von Konservierungsmitteln und Klebstoffen, soll die Substanz besonders verträglich sein und mehr Sicherheit für den Patienten gewährleisten. Die Anwendung als Spray soll die Handhabung erleichtern und kann mit vielen Sekundärauflagen kombiniert werden. Die Produktentwickler gehen davon aus, dass QURACTIV® DERM Wundspray in allen Phasen der Wundheilung förderlich wirkt und somit eine geeignete Substanz für die Behandlung chronischer Wunden darstellt. Dies gilt es mit der vorliegenden Studie zu überprüfen.

## **1.7. Studien zur Behandlung von chronischen Wunden mit Chitosan**

Bei der strukturierten Literaturrecherche in den medizinischen Datenbanken PubMed und MEDLINE wurden unter anderem folgende Suchbegriffe eingegeben: „wound healing and chitosan“, „chronic wound and chitosan“, „leg ulcer and chitosan“ und „venous ulcer and chitosan“. Bei aktualisierter Suche fanden sich am 5. Juli 2013 409 Treffer unter dem Begriff

„wound healing and chitosan“, wobei die erste Publikation von Chitosan im Rahmen der Wundheilung von 1987 stammt (Sall et al. 1987, The effect of chitosan on corneal wound healing). In den neunziger Jahren rückte die Forschung um Chitosan bei internationalen Forschergruppen in den Vordergrund und es lassen sich vermehrt Studien zu physikalisch-biologischen Eigenschaften, therapeutischen Wirksamkeit und verschiedenen Einsatzbereichen finden. Bei Eingrenzung der Suchbegriffe auf chronische Ulcera und deren Behandlung mit Chitosan fanden sich 3 Treffer. Für das venöse Ulcus ergab sich 1 Treffer.

<b>Pubmed</b>	<b>Keywords/query/filters/mesh terms</b>	<b>Number of results</b>
	Wound healing AND chitosan	409
	Wound healing (mesh term) AND chitosan (mesh term); filter: clinical trial	5
	Wound healing (mesh term) AND chitosan (mesh term); filter: review	17
	Chronic wound AND chitosan	33
	Chronic wound (mesh term) AND chitosan (mesh term); filter: clinical trial	1
	Leg ulcer AND chitosan	3
	Leg ulcer (mesh term) AND chitosan (mesh term); filter: clinical trial	1
	Venous ulcer AND chitosan	1

**Abbildung 3: Rechercheprotokoll Literaturrecherche am 05.07.2013**

Insgesamt fällt auf, dass es wenig Publikationen von Chitosan-haltigen Wundauflagen bei der Behandlung chronischer Wunden gibt. Dies gilt jedoch im Allgemeinen auch für Wundauflagen aus anderen Materialien (DGFW Leitlinie, 2012).

Die nachfolgenden Studien dienen dem Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit und sind nach folgenden Aspekten gewählt worden: Untersuchung von Chitosan-basierten Wundauflagen bei chronischen Ulcera und anderen Hautwunden in humanen Studien sowie die Applikationsform in Form von Hydrogel.

Die Arbeitsgruppe um Sandoval (2011) untersuchte im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie die verbesserte Wirksamkeit und Effizienz einer Dreifachkompressionstherapie in Kombination mit Chitosan-Gel bei UCV (Sandoval et al. 2011). In der Studiengruppe wurden an 16 Patienten mit 26 venösen Unterschenkelgeschwüren Daten über einen Zeitraum von neun Wochen erhoben. Die Dreifachkompressionstherapie wurde alle sieben Tage durch eine Applikation von Chitosan-Gel ergänzt. Die Zielp Parameter waren der Anteil der abgeheilten Wundfläche, die Fläche des komplett abgeheilten Ulcus nach neun Wochen sowie durchschnittliche Ulcusheilungsrate. Die Heilungsrate wurde individuell bestimmt und beschreibt das Verhältnis aus abgeheilter Wundfläche und der Anzahl erforderlicher Wochen bis zur kompletten Abheilung oder Abschluss der Verlaufsbeobachtungszeit nach neun Wochen. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Wundgröße im Verhältnis zur initialen Größe bei Studienbeginn um 89% reduzierte. Die wöchentliche Abnahme der Wundgröße betrug  $1,8\text{cm}^2$  pro Geschwür. Es erwies sich ein verbesserter Heilungsverlauf unter der Therapie mit Chitosan. So zeigte sich eine 20- bis 30-prozentige höhere Heilungsrate nach 9 Wochen gegenüber alleiniger Kompressionstherapie bei UCV in den Vergleichsarbeiten, welche für die Gegenüberstellung herangezogen wurden (z.B. O'Meara et al. 2012, Palfreyman et al. 2006).

Kordestani et al. (2008) verglichen die Therapie mit einer bioaktiven Wundauflage aus Chitosan versus Standardtherapie bei 54 Patienten mit diabetischen Fußulcera, Dekubitus und Ulcus cruris im Rahmen einer kontrollierten, offenen, unverblindeten Beobachtungsstudie (Kordestani et al. 2008). Insgesamt befanden sich 32 Patienten (34 Wunden) in der Verumgruppe und 22 Patienten (26 Wunden) in der Kontrollgruppe, der Beobachtungszeitraum betrug 21 Tage. Es zeigte sich eine Abheilung bei 85% der mit Chitosan behandelten Wunden gegenüber 15% in der Kontrollgruppe, sowie ein selteneres Auftreten von Infektionen unter Chitosan-Therapie. Die Untersucher weisen in ihrem Fazit auch auf den ökonomischen kostensparenden Aspekt von bioaktiven Wirkstoffen für das Gesundheitssystem hin, in dem langwierige Krankheitsverläufe durch einen beschleunigten Wundheilungsprozess und eine verringerte Infektionsgefahr positiv beeinflusst werden können.

Stone et al. (2000) zeigten in einer prospektiven Kohortenstudie positive Krankheitsverläufe durch Chitosan-haltige Wundauflagen an Hautwunden unterschiedlicher Ätiologien (Stone et

al. 2000). Es wurden Wunden unterschiedlicher Ätiologie (Brandwunden, Exzisionswunden nach Tumorresektion oder postoperative Wunden nach Trauma der unteren Extremität) von 20 Patienten mit körpereigenen Spalthaut-Transplantaten bedeckt und jeweils halbseitig mit Chitosan und einer konventionellen Wundauflage (*Kaltostat* oder *Mepitel*) versorgt. Der Beobachtungszeitraum wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem die Wundauflage komplikationslos entfernt werden konnte. 16 von 20 Patienten wurden an Tag 10 oder 11 erstmalig visitiert, im Falle einer noch nicht abgeheilten Wunde, verzögerte sich der Beobachtungszeitraum bis zur vollständigen Abheilung. Bei 4 von 20 Patienten konnten bereits an Tag 6 und 7 abgeheilte Wundverhältnisse beschrieben werden. In der Follow-up-Periode von 3 bis 6 Monaten zeigte sich bei allen Spalthauttransplantaten unter Chitosan-Therapie ein optimaler Heilungsverlauf ohne sekundäre Spalthauttransplantation, hypertrophe Narbenbildung, Infektionen oder allergische Reaktionen. In Bezug auf die äußerliche Anwendung definierten Stone et al. Chitosan als ein geeignetes Ausgangsmaterial für eine Wundauflage, da sowohl Applikation als auch Tragen und Entfernen des Materials Schmerzen und Komplikationen verringerte.

Die Arbeitsgruppe um Ribeiro untersuchte die Applikation von Chitosan in Form von Hydrogel in einer Fall-Kontroll-Studie in vivo bei dermalen Brandwunden (Ribeiro et al. 2009). Insgesamt wurden 18 Tiere mit Brandwunden von 2cm Durchmesser untersucht und über einen Zeitraum von 7, 14 und 21 Tagen beobachtet. Vergleichend zur Verumbehandlung wurde die Kontrollgruppe mit Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung behandelt. Für den Nachweis der Verträglichkeit und Wirksamkeit des Chitosan-basierten Hydrogels wurde mittels Rasterelektronenmikroskopie die Morphologie von Chitosan charakterisiert sowie anhand isolierter Fibroblasten die Zytotoxizität des Hydrogels geprüft. Histologisch bestätigte sich die fehlende Toxizität der Substanz. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass Chitosan die Zelladhäsion und Proliferation fördert. Makroskopisch und histologisch wurde der Wundheilungsprozess monitoriert. Es zeigte sich ein deutlich besserer Wundheilungsverlauf mit verringerter Wundfläche ohne Infektionszeichen in der Gruppe mit Chitosan.

Zusammenfassend weisen die bisherigen Daten auf positive Effekte von verschiedenen Chitosan-haltigen Wundauflagen hin, wobei die Studienqualität, die Fallzahlen und die Beobachtungszeiträume keine stichhaltigen Aussagen zulassen.

## **1.8. Fragestellung**

Anhand der Literatur und den vielfältigen Verwendungsmöglichkeiten von Chitosan wird deutlich, wie groß die therapeutische Bandbreite dieses Naturstoffes ist. Dennoch existieren bislang nur vereinzelt klinische Studien zum Einsatz von Chitosan bei der Behandlung von chronischen Wunden. Die folgenden Fragestellungen dienen im Rahmen der klinischen Untersuchung dazu, zu erörtern, welche Auswirkungen Chitosan in QURACTIV® DERM Wundspray bei chronischen Wunden hat.

1. Wie ist die Verbesserung des Globalen Wundscores bei UCV bei der Behandlung mit QURACTIV® DERM im Vergleich zur Standardbehandlung?
2. Wie ist die allgemeine klinische Verträglichkeit von QURACTIV® DERM?
3. Wie entwickelt sich die Wundgröße und Wundstatus bei der Behandlung mit QURACTIV® DERM?
4. Welche Auswirkungen hat QURACTIV® DERM auf die Lebensqualität der Patienten?
5. Welchen Nutzen hat QURACTIV® DERM aus Patientensicht?
6. Wie stark sind die Schmerzen unter der Behandlung mit QURACTIV® DERM?

## **2. Material und Methoden**

Zur klinischen Prüfung von QURACTIV<sup>®</sup> DERM und zur Klärung der unter 1.8. genannten Fragen wurde eine randomisierte kontrollierte Multicenterstudie im Comprehensive Wound Center (CWC) in Hamburg-Eppendorf, den kooperierenden externen Wundzentren der Praxis Dr. Schäfer in Hamburg Harburg und Praxis Dr. Reusch und Dr. Mielke in Hamburg Niendorf sowie Studienzentren der Charité Berlin unter der Leitung von Dr. Bernard Lange-Asschenfeldt und Freiburg unter Prof. Dr. Wolfgang Vanscheidt durchgeführt. Es wurden insgesamt n=120 Patienten in 3 Wundtypgruppen eingeteilt und über einen Zeitraum von 56 Tagen beobachtet.

### **2.1. Hypothesen**

#### **Frage und Hypothese 1:**

Wie ist die Verbesserung des Globalen Wundscores bei UVC bei der Behandlung mit QURACTIV<sup>®</sup> DERM im Vergleich zur Standardbehandlung?

Die Behandlung mit QURACTIV<sup>®</sup> DERM führt zu einer stärkeren Verbesserung des Globalen Wundscores bei UCV als Standardtherapie.

#### **Begründung:**

Chitosan hat in der präklinischen Testung positive Effekte auf die Wundheilung gezeigt. In der Entzündungsphase zeigen sich die hämostatischen Eigenschaften, die unabhängig von der normalen Blutgerinnungskaskade wirken. Des Weiteren fördert Chitosan die Ausschüttung chemotaktischer, inflammatorischer Zytokine durch Fibroblasten (Mori 1997, Muzzarelli et al. 1989). Zusätzlich gibt es Studien, die zeigen konnten, dass Chitosan die Einwanderung von Granulozyten und Makrophagen in das betroffene Gewebe stimuliert (Hidaka et al. 1999, Lu et al. 1999). Zuletzt fördert Chitosan die Angiogenese, die Reorganisation der extrazellulären Matrix und die Bildung des Granulationsgewebes (Muzzarelli 2009). Die humanen Studien von Sandoval (2011), Kordestani (2008) und Stone (2000) konnten durch den starken Rückgang der initialen Wundflächen ihrer Probanden eine beschleunigte Wundheilung unter einer Chitosan-haltigen Therapie feststellen. Aufgrund dieser Erkenntnisse ist ein positiver

Effekt unter der Therapie mit QURACTIV® DERM Wundspray auf die Heilung venöser Ulcera zu vermuten.

**Operationalisierung:**

Erhebung des Wundstatus durch den Prüfarzt. Für die Bewertung des Globalen Wundscores erfolgte die Einteilung mit Hilfe eines ungewichteten Punkte-Score-Systems (Tab. 2) in „gute“ und „schlechte“ Wunden, welches den Maßstäben wie im Wundbogen aufgeführt folgte. Der Globale Wundscore ist ein Maß zur Dokumentation der Veränderungen der Wunde im Wundheilungsverlauf. Bei Einsetzen der Wundheilung einer chronischen Wunde bessert sich der Wundscore, es ist also ein Verlaufsparemeter der Heilung. Der Globale Wundscore errechnet sich aus der Summe der erzielten Punkte geteilt durch die Anzahl der bewerteten Wundparameter.

**Testung:**

Signifikanztestung mit  $\alpha=0,01$  mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für den Vergleich von V1 und V4 in jeder Behandlungsgruppe und Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich von Verum- und Standardbehandlung.

**Frage und Hypothese 2:**

Wie ist die allgemeine klinische Verträglichkeit von QURACTIV® DERM Wundspray?

QURACTIV® DERM Wundspray ist allgemein gut verträglich.

**Begründung:**

Der Hauptbestandteil von QURACTIV® DERM Wundspray ist Chitosan, welches als Monomer N-Acetylglucosamin enthält. Dieses ist Bestandteil der körpereigenen Hyaluronsäure und kommt beispielsweise im menschlichen Knorpel und in der Synovialflüssigkeit vor (Aranaz et al. 2009). Somit ist die Grundsubstanz von Chitosan kein körperfremdes Material. Die gute Biokompatibilität und die antibakteriellen, wundheilungsfördernden Eigenschaften können unterstützend für eine gute klinische Verträglichkeit wirken. Ribeiro (2009) erbrachte histologisch den Nachweis, dass Chitosan nicht zytotoxisch und somit gut verträglich ist.

**Operationalisierung:**

Messung mittels 7-stufiger Skala durch globales Patientenurteil.

**Testung:**

Ermittlung des prozentualen Anteils der Patienten bei welchen die klinische Verträglichkeit durch den Patient als „sehr gut“ bis „eher gut“ bewertet wurde. Bei einem Schwellenwert von 80% gilt das Produkt als klinisch verträglich.

**Frage und Hypothese 3:**

Wie entwickelt sich Wundgröße und Wundstatus bei der Behandlung mit QURACTIV® DERM?

Der Grad der Wundheilung ist in der Verumgruppe im Vergleich zur Standardgruppe höher (Beschleunigung der Wundheilung).

**Begründung:**

Die Arbeiten von Sandoval (2011) und Kordestani (2008) konnten belegen, dass es unter der Behandlung mit Chitosan-haltigen Wundauflagen bei UCV (Sandoval et al. 2011) und diabetischen Fußulcera sowie Dekubitus und Beinulcera (Kordestani et al. 2008) zu einer Reduktion der Wundfläche von über 80 % kam. Bei dem Patientenkollektiv um Sandoval (2011) kam es bei 77% der gesamten Ulcera zu einer kompletten Abheilung nach neun Wochen. Kordestani et al. (2008) verzeichneten eine komplette Remission der Wunden von 85% im Vergleich zu 15% der Kontrollgruppe. Beide Publikationen deuten durch Abnahme der Wundgröße und kompletten Wundverschluss auf eine gute Effizienz der Substanz im Heilungsprozess hin.

**Operationalisierung:**

Wundverbesserung und -größenreduktion gemessen durch Nutzung von Planimetrie, Fotodokumentation und wundspezifischem Dokumentationsbogen.

**Testung:**

Deskriptiver Vergleich mittels MW, Median, SD und Range.

**Frage und Hypothese 4:**

Welche Auswirkungen hat QURACTIV® DERM auf die Lebensqualität der Patienten?

Die Lebensqualität der Patienten verbessert sich stärker bei der Behandlung mit QURACTIV® DERM Wundspray im Vergleich zur Standardtherapie.

**Begründung:**

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die belegen, dass die Lebensqualität bei Patienten mit chronisch venösen Unterschenkelgeschwüren eingeschränkt ist (Green und Jester 2010). Besonders bei älteren Patienten gilt es die psychosozialen Aspekte und Komorbiditäten mit zu berücksichtigen (Renner et al. 2009), die gegebenenfalls die Wundheilung negativ beeinflussen können (Robles 2007). Aus diesem Grund steigt das Interesse an einer effizienten gut verträglichen Therapie bei Ulcus cruris venosum.

Durch die einfache Applikation von QURACTIV® DERM in Form eines Sprays und gute Kombinierbarkeit mit vielen Sekundärauflagen soll die Wundbehandlung vereinfacht werden, was die Lebensqualität der Anwender positiv beeinflussen könnte. Zum aktuellen Zeitpunkt der Dissertation gibt es jedoch keine Studien, welche die Lebensqualität bei Patienten unter einer Chitosan-haltigen Therapie untersuchen.

**Operationalisierung:**

Nutzung des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens FLQA-wk und EQ-5D.

**Testung:**

FLQA-wk: Deskriptiver Vergleich mittels MW, Median, SD und Range.

EQ-5D: Berechnung des EQ-5D Index. Deskriptiver Vergleich des Index und Frage 7 (MW, Median, SD, Range) und Signifikanztestung mit  $\alpha=0,01$  durch Varianzanalyse, adjustiert für den Verlauf der Visiten (abhängige Variable: „EQ-5D Index“ bzw. „Frage 7“, unabhängige Variable: „Behandlungsgruppe“ und „Visite“).

**Frage und Hypothese 5:**

Welchen Nutzen hat QURACTIV® DERM aus Patientensicht?

**Hypothese:**

Der patientendefinierte Nutzen bei der Behandlung mit QURACTIV® DERM Wundspray ist gegenüber dem patientendefinierten Nutzen unter Standardtherapie höher.

**Begründung:**

Die Erhebung des patientendefinierten Nutzen ist von Bedeutung, da Studien an Hauterkrankungen bewiesen haben, dass nur der Patient alleinig und zuverlässig Aussagen über den patientenrelevanten Nutzen tätigen kann. Es konnte gezeigt werden, dass Einschätzungen von Arzt und Patient teilweise stark divergieren (Zschocke et al. 2005). Stone

(2000) zeigte eine beschleunigte Wundheilung unter einer Chitosan-haltigen Therapie im Vergleich zur Standardtherapie und somit einen verbesserten Heilungsverlauf, was sich positiv auf das gesundheitliche Befinden des Patienten auswirken könnte. Dies ist vor allem bei langwierigen Unterschenkengeschwüren mit teilweisen Begleiterkrankungen wie CVI, pAVK oder Diabetes mellitus von Bedeutung und von patientenrelevanten Nutzen. In der aktuellen Literatur gibt es jedoch keine Studien über die Entwicklung des patientendefinierten Nutzens im Verlauf einer Wundtherapie mit einem Chitosan-haltigen Präparat.

**Operationalisierung:**

Nutzung des PBI-w.

**Testung:**

Berechnung des PBI-Gesamtscores. Deskriptiver Vergleich mit Hilfe von MW, Median, SD, Range.

**Frage und Hypothese 6:**

Wie stark sind die Schmerzen unter der Therapie mit QURACTIV® DERM Wundspray?

Die Therapie QURACTIV® DERM Wundspray gestaltet sich im Vergleich zur Standardtherapie weniger schmerzhaft.

**Begründung:**

Verschiedene Studien belegen den analgetischen Effekt von Chitosan (Okamoto et al. 2002 und Stone et al. 2000). Okamoto et al. konnten nachweisen, dass der schmerzlindernden Wirkung des Wirkstoffs seine polykationische Struktur und das Vorhandensein freier Aminogruppen zugrunde liegt (Okamoto et al. 2002). Der erniedrigte pH-Wert in Entzündungsgewebe wird durch Chitosan als natürlichen Protonenakzeptor durch die Absorption von Protonen angehoben, was positive Auswirkung auf den analgetischen Effekt haben könnte. Des Weiteren zeigten Okamoto et al., dass Chitosan geringfügig das in inflammatorischen Gewebe verstärkt sezernierte Bradykinin absorbiert und somit die Nozizeption herabsetzt. Stone (2000) hat im Rahmen seiner Untersuchung eine Reduktion des Schmerzes bei Applikation, Tragen und Entfernen des bioaktiven Materials festgestellt. In QURACTIV® DERM befindet sich hochmolekulares Chitosan in Reinform, welches sich durch die Applikation als Wundspray leicht auf der Wunde verteilt und somit eine aktive Wundmembran auf der gesamten Wundoberfläche bildet. Es ist anzunehmen, dass Chitosan

durch den direkten Wundkontakt seine analgetische Wirkung zeigt und der Wundschmerz während des Beobachtungszeitraums abnimmt.

### **Operationalisierung:**

Messung des Wundschmerz mittels VAS unter Therapie mit QURACTIV® DERM Wundspray und Standardtherapie vor, während und nach (15 min) dem Verbandwechsel.

### **Testung:**

Deskriptiver Vergleich mittels MW, Median, SD und Range.

## **2.2. Studienbeschreibung**

### **2.2.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine multizentrische prospektive randomisierte Auswerter-verblindete kontrollierte Studie zu dem medizinischen Präparat QURACTIV® DERM. Insgesamt wurden n=120 in 3 Wundtypgruppen eingeteilt (Ulcus cruris venosum, Ulcus mixtum, diabetische Wunde). Diese Arbeit basiert auf einer Fallzahl von n=40 der Patienten mit UCV. 20 Patienten erhielten die Verumbehandlung mit QURACTIV® DERM Wundspray und 20 Patienten Standardbehandlung. Vergleichbare Größen und Beschaffenheit der Wunden waren kein Einschlusskriterium der Studie, da es für die Erhebung der Primärkriterien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von minderer Wichtigkeit war.

### **2.2.2 Verblindung**

Da eine Verblindung der Medizinprodukte aufgrund aufwändiger Produktionsprozesse nicht sinnvoll erschien, erfolgte bei der Studie eine Untersucher-verblindete Auswertung. Diese fand im Anschluss an die Beobachtungszeit durch einen unabhängigen Untersucher statt.

### **2.2.3 Randomisierung**

Erfüllte ein potenzieller Studienteilnehmer alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien, wurde er im Randomisierungsverfahren in die Studie eingeschlossen. Das Verfahren wurde für alle 120 Studienteilnehmer der drei Untersuchungsarme durchgeführt. Die Zuteilung erfolgte computergeneriert mittels einer vorab erstellten Randomisierungsliste. Die Randomisierungsliste wurde für 120 Studienteilnehmer erstellt und

fortlaufend durchnummeriert sowie in 3 Blöcke eingeteilt, welche in der Liste jeweils nach 14 Zuordnungsnummern alternieren. Der Gruppe 1 wurden alle Studienteilnehmer mit UCV zugeteilt. Gruppe 2 enthielt die Probanden mit Ulcus cruris arteriosum oder mixtum. In Gruppe 3 befanden sich Patienten mit diabetischer Wunde. Jeder Proband wurde dem nächstverfügbaren Platz der Randomisierungsliste zugefügt und erhielt eine Patienten-ID (Identifikationsnummer), eine zufällig generierte Zahl. Über diese Zufallszahl wurde der ID entweder die Behandlung mit QURACTIV® DERM oder Kontrolle zugeordnet. Um die Unvorhersehbarkeit der Zuteilung zu wahren und zu vermeiden, dass der Untersucher Einfluss auf diese haben könnte, befand sich die Angabe der Gruppenzugehörigkeit in einem mit der ID nummerierten, verschlossenen, undurchsichtigem Umschlag.

#### **2.2.4 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Männer und Frauen ab 18 Jahren mit chronischen Wunden. Bei den chronischen Ulcera musste es sich entweder um ein UCV, Ulcus cruris arteriosum, Ulcus cruris mixtum oder eine diabetische Wunde handeln. Die Probanden mussten über eine ausreichende körperliche, geistige und psychische Fähigkeit verfügen, um an der Studie teilzunehmen zu können.

#### **2.2.5 Ausschlusskriterien**

Männer und Frauen, die noch nicht volljährig waren oder eine behandlungsbedürftige Wundinfektion hatten, wurden nicht eingeschlossen. Eine Thrombophlebitis, Neoplasien im Bereich der Wunde oder fehlende Einwilligung- und/oder Datenschutzerklärung waren ebenso ein Ausschlusskriterium.

#### **2.2.6 Abbruchkriterien**

In dem Fall, dass ein Teilnehmer die Behandlung im Rahmen der Studie abbrechen wollte, war dies ohne weiteres möglich. Der Teilnehmer wurde über diese Möglichkeit in der ersten Visite informiert. Entschied sich ein Proband für den Abbruch der Studienteilnahme, eruierten Prüfarzt oder Study Nurse die jeweiligen Gründe und dokumentierten den Studienabbruch sowohl in der Akte als auch im Dokumentationsbogen.

### **2.3. Ethische Aspekte der Studie**

Der Prüfplan wurde vor Beginn der klinischen Untersuchung von der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg zur Begutachtung vorgelegt und erhielt ein positives Ethikvotum mit der Nummer PVMP3763. Das Dokument befindet sich im Anhang 1 dieser Arbeit.

### **2.4. Studienablauf**

Zur klinischen Prüfung von QURACTIV® DERM Wundspray wurde eine Studienzeit von 56 Tagen festgelegt. Dies war gleichzeitig auch die maximale Beobachtungszeit. Der Behandlungszeitraum betrug je nach Fall und Abheilung 14 bis 28 Tage. Insgesamt gab es 5 Visiten, bei denen die klinischen Daten erhoben wurden, welche in einem Dokumentationsbogen für den Arzt festgehalten wurden. Der zeitliche Abstand zwischen den Visiten entspricht den üblichen Abständen in Wundstudien mit vergleichbarem Beobachtungszeitraum und Zielparametern. Bei jeder Visite erfolgte eine Fotodokumentation mittels Digitalkamera mit standardisierten Aufnahmen. Die jeweilige Visite wurde von einem der Prüfarzte Dr. Katharina Herberger, Dr. Florian Beikert, Dr. Thomas Kornek, Dr. Nadine Franzke, Dr. Lisa Göpel oder Dr. Valeska Bruder sowie einer Study Nurse (Katrin Baade, Christin Seeger) durchgeführt. Für die Überprüfung der Verträglichkeit von QURACTIV® DERM Wundspray aus Patientensicht und der allgemeinen Befindlichkeit des Probanden, füllte dieser bei jeder Visite einen Patientendokumentationsbogen mit verschiedenen Parametern aus. Eine Übersicht über den genauen Studienablauf gibt der folgende Flow-Chart.

<b>Zeitpunkte</b>	<b>Visit 1</b>	<b>Visit 2</b>	<b>Visit 3</b>	<b>Visite 4</b>	<b>Visite 5</b>
<b>Tag im Ablauf der Studie</b>	<b>Tag 0</b>	<b>Tag 7 (+/- 2 Tage)</b>	<b>Tag 14 (+/- 2 Tage)</b>	<b>Tag 28 (+ 4 Tage)</b>	<b>Tag 56 (+/- 4 Tage)</b>
<b>Phase</b>	<b>Studienphase</b>				
Einschluss- /Ausschlusskriterien	▪				
Patienteninformation	▪				
Einwilligungserklärung	▪				
Allgemeine Angaben	▪				
Anamnese	▪				
Aktuelle Therapie der Zielwunde	▪	▪	▪	▪	▪
<b>Wirksamkeit</b>					
Fotodokumentation	▪	▪	▪	▪	▪
Aktueller Befund der Zielwunde	▪	▪	▪	▪	▪
Demographische Daten	▪				
PBI-w	▪	▪*	▪*	▪*	
FLQAw	▪	▪	▪	▪	▪
EQ-5D	▪	▪	▪	▪	▪
UE/SUE	—	▪	▪	▪	▪
Schmerzen (VAS)	▪	▪	▪	▪	▪
Abschlussurteil Arzt		▪*	▪*	▪*	
Abschlussurteil Patient		▪*	▪*	▪*	

**Tabelle 1: Studienverlaufsübersicht.**

\* Jeweils bei Visite nach der Beendigung des Einsatzes von QURACTIV® DERM Wundspray.

## 2.4.1 Beschreibung der Behandlungsgruppen und Therapieanwendung

### Verumgruppe

In der Verumgruppe erhielten die Probanden das QURACTIV® DERM Wundspray. Die Wundaufgabe wurde direkt in Form eines Sprühfilms auf die Wunde aufgebracht. Der Abstand zur Wunde betrug dabei 10cm. Nach 90 Sekunden Einwirkzeit des Sprays wurde je nach Exsudatmenge und Anforderung der Wunde ein Verband über den Chitosanfilm aufgebracht (z.B. PU-Schaum, Silikongaze). Ausgeschlossen war Verbandmaterial aus Kollagen und Alginaten sowie silberhaltigen Produkten. Die Lagerung von QURACTIV® DERM Wundspray erfolgte nach Anbruch im Kühlschrank bei 2-8°C. Außerdem erhielten die Patienten Kompressionstherapie, welche jedoch nicht standardisiert worden ist.

## **Kontrollgruppe**

In der Kontrollgruppe erhielten die Probanden die feuchte Wundbehandlung mit *Mepilex*<sup>®</sup>, welche direkt auf die Wunde aufgetragen wurde. Auch hier konnten je nach Exsudatmenge andere Behandlungsmethoden angewendet werden. Zum Beispiel Silikongaze oder Alginat. Ausgeschlossen waren in der Kontrollgruppe jedoch silberhaltige Produkte. Im Anschluss an die Applikation mit dem hydroaktiven Schaumverband wurde der Verband angelegt. Auch die Patienten der Kontrollgruppe erhielten weiterhin ursachenbeseitigende Kompressionstherapie.

### **2.4.2 Therapieanwendung**

Die Verbandswechsel wurden je nach Exsudatmenge und Wundzustand durchgeführt. 2 bis 3 Verbandswechsel waren wöchentlich angesetzt. Wenn ein Pflegedienst für die Versorgung der Wunde zuständig war, wurde dieser schriftlich über die Studie und die Art der Verbandswechsel informiert sowie aufgefordert an einem Training über die Nutzung des Präparats teilzunehmen, damit die ambulante Wundversorgung regelrecht durchgeführt werden konnte (Anhang 4 und 5). Die Fachkräfte und Patienten wurden aufgefordert jeden Verbandswechsel zu dokumentieren.

### **2.4.3 Visite 1**

Zu Beginn der Visite 1 (V1) mussten die folgenden Parameter erhoben und überprüft werden, um einen rechtmäßigen Einschluss zu gewährleisten: Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, Patienteninformation, Patienteneinverständniserklärung und Datenschutzerklärung. Die erste Visite erfolgte am Tag 0 mit dem Einschluss des Patienten in einem der weiter oben aufgeführten Zentren. Nach der Aufnahmeuntersuchung fanden die Randomisierung mit der zugehörigen ID und Behandlungsmethode sowie die anschließende erste Behandlung statt. Im Rahmen der medizinischen Versorgung und Datenerhebung erfolgte zunächst die Beschreibung des Testareals, klinische Bewertung und Vermessung der Wundgröße mittels Planimetrie sowie Fotodokumentation. Alle Parameter wurden in dem Arztfragebogen festgehalten. Der Verbandswechsel wurde unter Routinebedingungen durchgeführt. Wenn indiziert, erfolgte eine Wundspülung mit Ringerlaktat oder physiologischer Kochsalzlösung oder Wundreinigung vor dem Aufbringen der jeweiligen Wundaufgabe (siehe 2.4.1). Die Patienten wurden sowohl vor als auch während und nach der Applikation der Wundaufgabe gefragt, wie

stark das Schmerzempfinden von einer Skala von 1 bis 10 ausgeprägt ist. Zuletzt wurde ein Termin für die Visite 2 vereinbart.

#### **2.4.4 Visite 2 und 3**

Die 2. und 3. Visite (V2 und V3) hatten den gleichen Ablauf und können deshalb zusammengefasst werden.

Die Visite 2 fand am Tag 7 +/- 2 Tage nach Studieneinschluss statt. Visite 3 erfolgte 14 +/- 2 Tage nach Therapiebeginn. Der Patient erhielt den Patientenfragebogen und wurde gebeten diesen ordnungsgemäß und vollständig auszufüllen. Die Study Nurse führte den Verbandswchsel unter Routinebedingungen durch (siehe 2.4.1). Der Prüfarzt inspizierte die Wunde und erhob die nötigen Daten für den Arztdokumentationsbogen. Wichtig war die Frage nach der Häufigkeit der Verbandswchsel und neu auftretenden Symptomen in den vergangenen 7 +/- 2 Tagen, Beschwerden oder anderen klinisch relevanten Verschlechterungen. Es erfolgten Planimetrie und Fotodokumentation. Sofern unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind, wurden diese im UE-Formular (unerwünschtes Ereignis) am Ende des *Case Report Form* (Patientendokumentationsbogen, CRF) dokumentiert. Bei schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) wurde ein SUE ausgefüllt und innerhalb von 48 Stunden an *Medoderm GmbH* und Prof. Dr. Matthias Augustin gemeldet.

#### **2.4.5 Visite 4**

Am Tag 28 + 4 kamen die Studienteilnehmer zur Visite 4 (V4), der Ablauf und die Dokumentation entsprechen den vorher gehenden Visiten (siehe auch Tab. 1). In der vorletzten Visite wurde das globale Patienten- und Arzturteil erhoben. Die Anwendung von QURACTIV® DERM Wundspray war nun beendet und es wurde bei allen Patienten (Verum- und Kontrollgruppe) ein Produkt der phasengerechten Wundtherapie verwendet.

#### **2.4.6 Visite 5**

Nach 56 +/- 4 Tagen fand die Follow-up-Visite 5 (V5) statt. Die klinische Beurteilung, Vermessung der Wunde sowie Fotodokumentation erfolgten wie in V1 beschrieben. Die Studie war mit dieser letzten Visite beendet und es erfolgte eine Überleitung in die

Routineversorgung durch den jeweils behandelnden niedergelassenen Dermatologen/Hausarzt bzw. das Wundzentrum am UKE.

## **2.5. Messinstrumente und Qualitätsindikatoren**

Zur Klärung der unter 1.5. genannten Fragestellungen wurden verschiedene standardisierte und evaluierte Instrumente eingesetzt, welche in einem Arzt- und Patientendokumentationsbogen (CRF) zusammengefasst wurden.

### **2.5.1 Allgemeine klinische Verträglichkeit und Wirksamkeit**

Die Bewertung der klinischen Verträglichkeit erfolgte nur nach Absetzen der Therapie mit QURACTIV® DERM Wundspray in V5, bei vorzeitigem Abbruch aufgrund von akuter Wundverschlechterung, unerwünschten Nebenwirkungen (UE- oder SUE-Formular) oder ausdrücklichem Patientenwunsch durch ein globales Patientenurteil. Die Beurteilung des Prüfpräparats erfolgte mittels einer 7-stufigen Skala („sehr gut“ bis „sehr schlecht“).

Die allgemeine klinische Wirksamkeit wurde sowohl durch ein globales Patienten- als auch Arzturteil mittels der gleichen Skala nach Absetzen der Therapie in V4 erhoben.

### **2.5.2 Erhebung des Globalen Wundscore**

Der Globale Wundscore dient zur Bewertung des Wundstatus, welcher durch den behandelnden Arzt erhoben und beurteilt wird. Dieser ist international anerkannt und wird in klinischen Studien verwendet. Die Bewertung umfasste die in der Tabelle 2 angegebenen Parameter (Tab. 2).

Der Wundzustand wurde als „schlecht“ eingestuft, wenn z.B. Mazeration, Wundbelag oder Wundinfektion vorlag und folglich mit jeweils null Punkten bewertet. Wenn der Zustand der Wunde als „gut“ eingestuft wurde, war sie beispielsweise bereits granuliert und epithelisiert. In diesem Fall erfolgte die Bewertung mit einem Punkt. Dabei wurde nur das Vorhandensein des Parameters berücksichtigt und nicht die Stärke der Ausprägung. Bei Nicht-Vorhandensein von „schlechten“ Wundkriterien und bei Anwesenheit aller „guten“ Kriterien erhielt die Wunde einen 100 %-igen „guten“ Wundstatus.

Der „Globale Wundscore“ wurde wie folgt gebildet: (Summe der erzielten Punkte / die Anzahl der bewerteten Wundparameter) = Globaler Wundscore.

	„Gute“ Wunde		„Schlechte“ Wunde	
	Parameter	Punkte	Parameter	Punkte
Wundrand/Wundumgebung	Reizlos	1	Nicht reizlos	0
Wundrand/Wundumgebung	Keine Entzündung	1	Entzündung	0
Wundrand	Keine Mazeration	1	Mazeration	0
Wundbelag	Kein	1	Nekrose und/oder Fibrin	0
Wundgeruch	Kein Wundgeruch	1	Wundgeruch	0
Exsudat-Beschaffenheit	Serös	1	Nicht Serös	0
Epithelisierung	≥75% der Wundfläche	1	<75% der Wundfläche	0
Granulation	≥25% der Wundfläche	1	<25% der Wundfläche	0
Schmerz vor Verbandwechsel (VW)	≤3	1	>3	0

**Tabelle 2: Wundparameter und deren Einteilung zur Bildung des Globalen Wundscores.**

### 2.5.3 Messung von Wundgröße und Wundstatus

Die Messung der Wundgröße und die Erhebung des Wundstatus erfolgten durch den Prüfarzt bei jeder Visite. Sie wurden im CRF unter Punkt III „Aktueller Befund der Zielwunde“ dokumentiert (Anhang 7). Um die Genauigkeit der Messung der Wundgröße zu gewährleisten, wurden Wundgröße in Länge und Breite und Wundfläche mittels Planimetrie<sup>1</sup> (*Smith & Nephew, Visitrak*<sup>®</sup>) erhoben. Gleichzeitig wurde die Wunde mit einer Digitalkamera nach standardisierter Vorgehensweise (Übersichts- und Nahaufnahme) fotografiert, um den Wundverlauf bildlich darstellen zu können. Zur Erhebung des Wundstatus standen im CRF folgende Zielparameter zur Auswahl: Schweregrad beim diabetischen Fuß nach Wagner-Armstrong, Beschreibung des aktuellen Zustands der Zielwunde unter Angabe der Wundgröße, Wundrand, Wundumgebung, Taschenbildung, Wundgeruch, Exsudat, Wundgrund, Wundbelag, Granulation und Epithelisierung sowie Vorliegen einer Wundinfektion. Granulation und Epithelisierung wurden mittels einer prozentualen Skala mit den Antwortmöglichkeiten „0“, „bis 25“, „bis 50“, „bis 75“ und „bis 100“ erhoben.

<sup>1</sup> Planimetrie: Methode zur Errechnung des Flächeninhalts bei unregelmäßigen Flächen.

#### **2.5.4 Bestimmung der Lebensqualität der Patienten**

In dieser Arbeit wurde zur Messung der Lebensqualität der FLQA-wk (Freiburg Life Quality Assessment-Wunden, Kurzfassung) und EQ-5D (European Quality of life, Gesundheitsfragebogen) angewendet. Der FLQA-wk Fragebogen diente zur Beurteilung der Lebensqualität in seiner validierten Fassung und wurde bei jeder Visite vom Patienten ausgefüllt (Augustin et al. 2010) (Anhang 6). Bei dem Fragebogen handelt es sich um einen wundspezifischen Fragebogen, der es gleichzeitig möglich macht, Vergleiche mit anderen Erkrankungen oder Gesunden herzustellen. Die Fragen umfassen die verschiedenen Lebensbereiche des Einzelnen und beinhalten folgende Themenkomplexe: Körperliche Beschwerden, Alltagsleben, Sozialleben, psychisches Befinden, Therapie, Zufriedenheit, Gesundheitszustand und Lebensqualität. Mit Hilfe eines fünfstufigen Systems, welches von gar „keiner Einschränkung“ bis zu „starker Einschränkung“ reichte, konnten die Patienten die für sie zutreffende Aussage ankreuzen. Der Gesundheitszustand allgemein und wundspezifisch wurde auf einer Skala von „0“ bis „10“ angegeben, wobei „0“ den schlechtesten Zustand darstellte. Dasselbe galt für die Beurteilung der Lebensqualität.

Der EQ-5D ist ein Instrument, mit welchem der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand subjektiv beschreibt und bewertet (Schulenburg et al. 1998). Der Fragebogen setzt sich aus drei Teilen zusammen. Im ersten Teil werden anhand von fünf Fragen Aussagen über Mobilität, Versorgungsfähigkeit, Ausübung allgemeiner Tätigkeiten, Schmerzen, Ängsten und Niedergeschlagenheit getroffen, wobei der Proband jeweils aus drei Antwortmöglichkeiten auswählen kann. Im zweiten Teil schätzt der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand im Vergleich zu den vergangenen 12 Monaten ein und wählt eine der folgenden Antwortmöglichkeiten: „Besser“, „im Großen und Ganzen gleich“ oder „schlechter“. Der dritte Teil beschreibt die allgemeine heutige Gesundheitswahrnehmung und wird mit Hilfe einer VAS mit den Werten von 0 („denkbar schlechtesten Gesundheitszustand“) bis 100 („denkbar besten Gesundheitszustand“) bewertet. Für die Auswertung des Gesundheitsfragebogen (EQ-5D) wird der Index nach Schulenburg berechnet. In die Berechnung gehen die Fragen 1 bis 5 sowie die Frage 7 ein. Es werden nur gültige Antworten gerechnet.

### 2.5.5 Bestimmung des patientendefinierten Nutzens

Die therapeutische Nutzenbewertung des Patienten stellt eine wichtige Grundlage für die klinische Forschung und Qualitätsbeurteilung dar. Gemäß der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) setzen wir für die Bestimmung des patientendefinierten Nutzen den *Patient Benefit Index* (PBI) in der spezifischen, validierten Fassung für chronische Wunden (*Patient benefit Index- Wounds*, PBI-w) ein. Der PBI setzt sich aus zwei weitgehend identisch aufgebauten Testfragenlisten zusammen: Dem *Patient Need Questionnaire* (PNQ) und *Patient Benefit Questionnaire* (PBQ). Anhand des PNQ wählte der Patient vor Beginn der Behandlung die für ihn relevanten Therapieziele aus und wies ihnen seine individuelle Wichtigkeit zu. Während und nach der Therapie wurde bei jeder Visite das Ausmaß der individuell festgelegten Ziele mit dem PBQ abgefragt. Aus beiden Messinstrumenten wurde im Anschluss an die Beobachtungszeit ein singulärer Index des Patientennutzens, der PBI, ermittelt (Augustin 2009). Ein relevanter Nutzen einer Therapie ist bei einem  $PBI > 1$  definiert.

$$PBI = \frac{\sum_{i=1}^k PNQ_i}{\sum_{i=1}^k PBQ_i}$$

Abbildung 4: Berechnungsformel des PBI mit k need Items (PNQ, von 0 bis 4) und benefit items (PBQ, von 0 bis 4).

### 2.5.6 Bestimmung der Schmerzintensität

Die Schmerzintensität wurde über eine numerische Selbstrating-Skala („0“ = kein Schmerz, „10“ = stärkster vorstellbarer Schmerz), die in der Schmerzanamnese im Arzt-Fragebogen enthalten sind, bestimmt und bei jeder Visite erfragt. Der Wundschmerz musste von dem Patienten „vor“, „während“ und „15 Minuten nach“ Verbandswechsel bestimmt werden.

## 2.6. Dokumentationsmethoden

Zur Dokumentation erhielten Arzt und Patient entsprechende Dokumentationsbögen (CRF's), die sorgfältig und vollständig mit einem *Allpen* (digitaler Datenstift) ausgefüllt werden

mussten. Der Inhalt der einzelnen Dokumentationsbögen ist dem Anhang zu entnehmen (Anhang 6 und 7). Zur Prüfung erfolgte ein externes Monitoring durch das Interdisziplinäre Zentrum Klinische Studien (IZKS) Mainz.

### **2.6.1 Erfassung unerwünschter Ereignisse**

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jedes Ereignis, das einer in eine klinische Prüfung einbezogenen Person widerfährt. Als UE wird ein Ereignis bezeichnet, über das bislang nach Art, Schweregrad oder Häufigkeit des Auftretens weder in der aktuellen Fassung der Prüfarztformation noch im Prüfplan oder an anderer Stelle berichtet wird. UE's sind alle während der klinischen Prüfung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Applikation der in der Studie getesteten Wundauflage. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind solche, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, zur Arbeitsunfähigkeit führen oder bleibende Schäden hinterlassen. Diese waren im Rahmen der Studie jedoch nicht zu erwarten. Am Ende des CRF wurden unerwünschte Ereignisse im UE-Formular notiert. Im Fall eines SUE war ein SUE-Formblatt auszufüllen und eine sofortige, spätestens aber innerhalb von 48 Stunden Meldung an Sponsor und LKP (Leiter der klinischen Prüfung, Prof. Dr. Matthias Augustin) zu erfolgen.

## **2.7. Statistische Auswertung**

Die statistische Datenanalyse wurde mit SPSS für Windows durchgeführt.

### **2.7.1 Explorative Analyse der Hauptzielkriterien**

Die explorative Datenauswertung zur Wirksamkeit erfolgte am Globalen Wundscore und zur Verträglichkeit am globalen Patientenurteil. Zunächst wurde eine rein deskriptive Auswertung für die genannten Zielkriterien mit Angabe von Anzahl, Mittelwert (MW), Median, Range, Standardabweichung (SD) bei kontinuierlichen Daten sowie Zahl und Häufigkeit (%) für kategoriale und nominale Werte vorgenommen. Zur explorativ-inferenzstatistischen Analyse der Wirksamkeit wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben bzw. der Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich der Behandlungsgruppen verwendet. Bei der Signifikanztestung galt ein Signifikanzniveau  $\alpha=0,01$ .

### **2.7.2 Deskriptive Analyse der Nebenzielkriterien**

Für demographischen Angaben, klinische Befunddaten (Wundgröße und Wundstatus) und Nebenzielkriterien (Sicherheit, Lebensqualität, patientendefinierter Nutzen, Schmerz) erfolgte eine deskriptive Analyse (Anzahl, MW, Median, SD und Range bei kontinuierlichen Daten, Zahl und Häufigkeiten (%) für kategoriale und nominale Werte). Für die Auswertung des EQ-5D erfolgte zusätzlich eine Varianzanalyse (*analysis of variance*, ANOVA) mit den Einflussgrößen „Behandlungsgruppe“ und „Visite“. Bei der Signifikanztestung galt ein Signifikanzniveau  $\alpha=0,01$ . Schwere unerwünschte Ereignisse wurden getrennt dargestellt.

### **2.7.3 Datengrundlage der Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgt auf der Basis der ITT-Stichprobe (*Intention-to-treat*-Stichprobe). Für das Hauptzielkriterium werden fehlende Werte mittels LOCF-Methode (*Last Observation Carried Forward*-Methode) ersetzt. Ebenso werden für die Nebenzielkriterien fehlende Werte auf diese Art ersetzt. Im Fall eines vorzeitigen Ausscheidens eines Probanden, fand unabhängig von den Abbruchgründen das Prinzip der ITT Anwendung.

### **2.7.4 Grafische Darstellung**

Zur besseren Anschaulichkeit wurden Tabellen sowie Balkendiagramme der Mittelwerte mit Fehlerbalken, die der einfachen Standardabweichung entsprechen und Liniendiagramme angefertigt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Stichprobenbeschreibung

Im Rahmen der klinischen Studie wurden insgesamt 40 Patienten mit UCV, welche die Einschlusskriterien erfüllten über einen Zeitraum von 28 Tagen untersucht. Hiervon wurden 20 Patienten der Verumbehandlung mit QURACTIV® DERM Wundspray zugeordnet und 20 Patienten erhielten Standardbehandlung. Es fanden 2 Drop-outs in der QURACTIV® DERM Behandlungsgruppe statt: Ein Drop-out nach V1 (Einschluss: 28.01.2013; Drop-out: 25.02.2013) und ein Weiterer nach V3 (Einschluss: 04.04.2012; Drop-out: 02.05.2012).

##### 3.1.1 Demographische Daten

Die teilnehmenden Patienten, die mit QURACTIV® DERM Wundspray behandelt wurden waren im Mittel 72,7 Jahre alt und in der Kontrollgruppe 68,7 Jahre.

	QURACTIV® DERM					Standard				
	N	MW	SD	Median	Range	N	MW	SD	Median	Range
Alter	20	72,7	11,9	73,5	48-89	20	68,7	11,6	70	48-87

**Tabelle 3: Soziodemographische Daten: Altersverteilung bei Patienten mit QURACTIV® DERM (N=20) und Standardtherapie (N=20).**

Mit einem Anteil von 60% Männern und 40% Frauen waren die Patienten in der Verumbehandlungsgruppe vertreten. In der Kontrollgruppe wurden 40% Männer und 60% Frauen verzeichnet.

	QURACTIV® DERM		Standard	
	N	%	N	%
Männlich	12	60	8	40
Weiblich	8	40	12	60
Gesamt	20	100	20	100

**Tabelle 4: Soziodemographische Daten: Geschlechterverteilung bei Patienten mit QURACTIV® DERM (N=20) und Standardtherapie (N=20).**

### 3.1.2 Messung der Wundgröße

Bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen und Wundgrößen zeigte sich im Mittel in beiden Gruppen tendenziell eine Verbesserung der Wundgröße (Tab. 5). Es kam zu einer Minimierung der mittleren Wundlänge von V1 bis V4 in der Verumgruppe um 0,7cm und in der Kontrollgruppe um 0,3cm. Unter QURACTIV® DERM-Therapie ist die Wundbreite nahezu gleichbleibend bei gleichzeitiger Zunahme der Streuung und Range in V2, V3 und V4. Dies ist hinweisend auf eine Vergrößerung der Wundbreite einzelner Probanden. In der Kontrollgruppe findet sich eine mittlere Verbesserung der Wundbreite um 0,4cm. Die Wundtiefe zeigt in beiden Therapiegruppen minimale Tendenz der Verbesserung. Die mittlere Wundfläche verkleinerte sich im Behandlungszeitraum (V1 bis V4) in der Verumgruppe um 0,4cm<sup>2</sup> und in der Kontrollgruppe 0,2cm<sup>2</sup> bei steigender Streuung in V2, V3, V4 und Abnahme des Median. Dies gibt Hinweis auf eine Verkleinerung der Wundfläche bei der Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen, während Patienten mit größeren Wundflächen (Vgl. Verumgruppe: Median: V4=4,5; Range: V4=0-144,3) keine Verbesserung und sogar eine Flächenzunahme vermerken können.

	QURACTIV® DERM						Standard				
	Visite	N	MW	SD	Median	Range	N	MW	SD	Median	Range
Wundlänge in cm	V1	20	5,1	4,8	3,7	1,1-22,7	20	4,3	2,5	3,7	0,9-10,5
	V2	18	4,5	4,1	3,2	0,8-17,9	20	4,1	2,6	3,3	0,9-11,5
	V3	19	4,9	4,2	4	0,5-18,1	19	4,5	3,0	3,8	1,0-13,8
	V4	18	4,4	4,2	2,6	0,3-18,0	20	4,1	3,2	3,2	0,0-14,3
Wundbreite in cm	V1	20	3,0	2,3	2,1	1-9,9	20	3,2	2,6	2,9	0,8-13,2
	V2	18	3,0	3,7	2,1	0,5-16,6	20	2,9	2,2	2,9	0,6-10,9
	V3	19	2,9	3,7	2	0,4-17,5	19	2,7	1,9	2,5	0,5-9,0
	V4	18	2,9	3,9	2,2	0,2-17,6	20	2,8	2,6	2,6	0,0-12,5
Wundtiefe in cm	V1	20	0,1	0,1	0,1	0-0,3	20	0,2	0,2	0,1	0,0-0,5
	V2	18	0,1	0,1	0,1	0-0,3	20	0,1	0,2	0,1	0,0-0,5
	V3	19	0,1	0,1	0,1	0-0,3	20	0,1	0,1	0,1	0,0-0,5
	V4	18	0,1	0,1	0,1	0-0,3	20	0,1	0,1	0,1	0,0-0,3
Wundfläche in cm <sup>2</sup>	V1	20	15,3	27,5	7,1	0,8-127,6	20	14,4	22,9	8,9	0,7-106,0
	V2	18	14,0	29,3	4,1	0,3-128,1	20	13,4	22,1	6,7	0,5-101,7
	V3	19	14,6	31,6	6,8	0,2-142,8	20	13,3	22,7	6,9	0,0-103,6
	V4	18	14,8	33,1	4,5	0-144,3	20	14,2	27,9	6,3	0,0-128,0

**Tabelle 5: Wundgröße zu Beginn der Behandlung und nach 28 Tagen bei Patienten mit QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**

## **3.2. Deskriptive Ergebnisse der Zielparameter**

### **3.2.1 Wirksamkeit und Wundstatus**

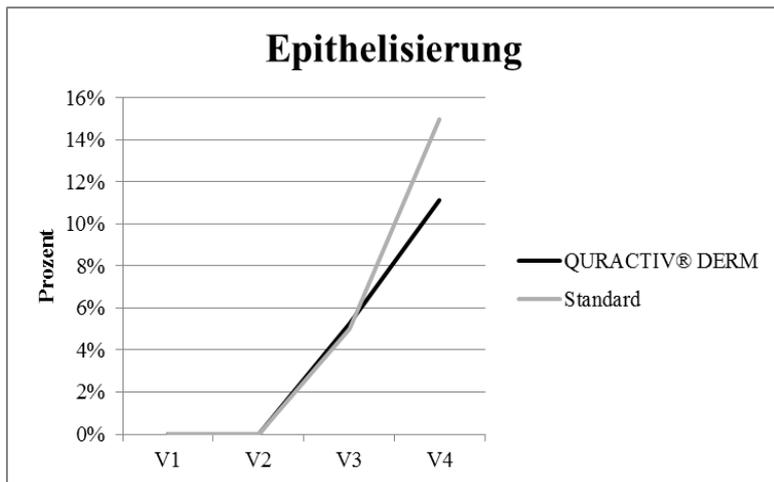
Der Wundstatus wurde im CRF durch den Arzt bei jeder Visite erhoben. Basierend auf den dort erhobenen Werten, konnten Rückschlüsse auf Wirksamkeit des Prüfpräparats mit Hilfe des Globalen Wundscores gezogen werden. Außerdem erfolgte die Beurteilung der Wirksamkeit durch ein globales Arzt- und Patientenurteil.

#### **Wundstatus**

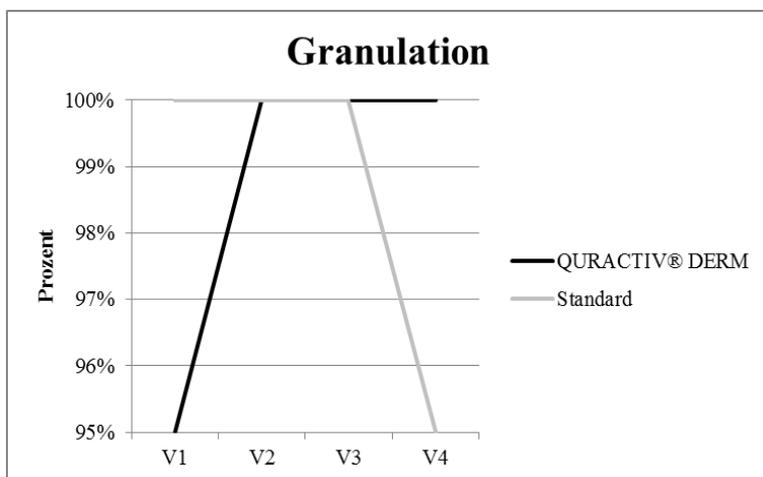
Bei der Betrachtung zeigte sich, dass der Wundstatus bei der Mehrzahl der Wunden nach Behandlungsende als „gut“ eingestuft worden ist. Eine Epithelisierung von 75% konnte in V4 in der Verumgruppe bei 11% und in der Kontrollgruppe bei 15% festgestellt werden. Eine Granulation von 25% zeigte sich zu 100% unter QURACTIV® DERM, unter Standardbehandlung sank der prozentuale Anteil von 100% auf 95%. Die Wundverhältnisse wurden in der Verumgruppe sowohl in V1 als auch V4 bei 50% der Probanden als „reizlos“ beschrieben. Unter Standardtherapie wurden nahezu 70% in allen Visiten als „reizlos“ beschrieben. Die Wundsekretion wurde in beiden Gruppen in V4 zu 100% als „serös“ dokumentiert. In der Verumgruppe kam es zu einer Besserung der mazerierten Wundumgebung von V1 bis V4 um 11%. In der Kontrollgruppe wurde in V4 eine Zunahme der Mazeration festgestellt. Weniger Entzündung und Wundbelag zeigte sich in beiden Gruppen. Der Wundgeruch wurde unter QURACTIV® DERM stärker und besserte sich um 5% unter Standardtherapie. Schmerz vor Verbandswechsel wurde unter QURACTIV® DERM weniger, unter Standardtherapie gleichbleibend. Zur besseren Übersicht siehe Tabelle 6 und die Abbildungen 5, 6 und 7.

	Visite	QURACTIV® DERM		Standard	
		N	%	N	%
Reizlos	V1	10	50	14	70
	V2	11	57	14	70
	V3	9	47	13	65
	V4	9	50	14	70
Keine Entzündung	V1	8	40	7	35
	V2	11	57	10	50
	V3	11	57	9	45
	V4	9	50	12	60
Keine Mazeration	V1	11	55	16	80
	V2	11	57	15	75
	V3	14	73	17	85
	V4	12	66	14	70
Kein Wundbelag	V1	2	10	2	10
	V2	2	10	2	10
	V3	6	31	3	15
	V4	6	33	4	20
Kein Geruch	V1	13	65	19	90
	V2	13	68	18	90
	V3	12	63	20	100
	V4	11	61	18	95
Serös	V1	19	95	20	100
	V2	18	94	19	95
	V3	19	100	19	95
	V4	18	100	20	100
Schmerzkontrolle vor VW ( $\leq 3$ )	V1	14	70	19	95
	V2	15	78	19	95
	V3	17	89	17	85
	V4	15	83	19	95
Granulation ( $\geq 25\%$ )	V1	19	95	20	100
	V2	19	100	20	100
	V3	19	100	20	100
	V4	18	100	19	95
Epithelisierung ( $\geq 75\%$ )	V1	0	0	0	0
	V2	0	0	0	0
	V3	1	5	1	5
	V4	2	11	3	15

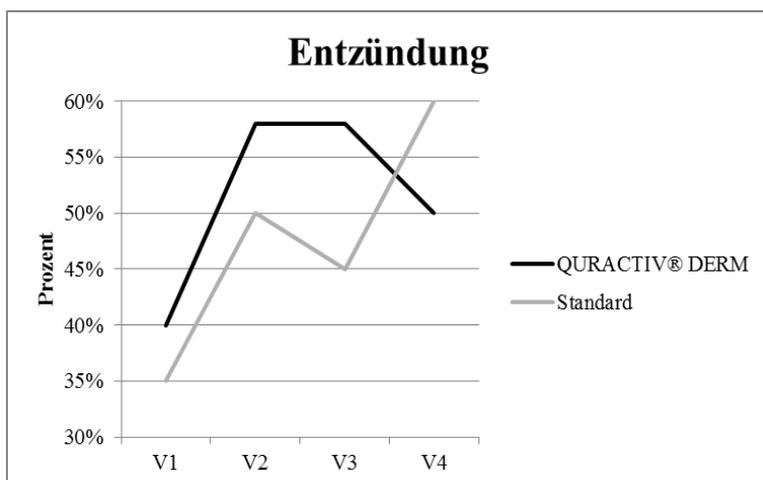
**Tabelle 6: Häufigkeiten der einzelnen „guten“ Wundparameter des Globalen Wundscores bei Patienten mit QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**



**Abbildung 5: Vergleich Epithelisierung  $\geq 75\%$  im Verlauf der Visiten bei Patienten mit QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**



**Abbildung 6: Vergleich Granulation  $\geq 25\%$  im Verlauf der Visiten bei Patienten mit QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**



**Abbildung 7: Vergleich „Keine Entzündung“ im Verlauf der Visiten bei Patienten mit QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**

## Globaler Wundscore

Der mittlere Wundscore lag bei Patienten, die mit QURACTIV® DERM behandelt wurden, zu Beginn der Behandlung bei 53,3 und nach Behandlungsende bei 61,7. In beiden Therapiegruppen zeigte sich eine Verbesserung des Globalen Wundscores nach Behandlungsende (Tab. 7 und 8). Die Verbesserung des Wundscores war bei Verumbehandlung im Durchschnitt 8,4 Scorepunkte im Vergleich zu 3,4 Scorepunkte durch Standardtherapie ausgeprägter. Es zeigte sich dennoch kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen. Im Vergleich der beiden Therapiegruppen nach Behandlungsende ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p=0,39$ ).

		QURACTIV® DERM					
	Visite	N	MW	SD	Median	Range	p-Wert
Globaler Wundscore	V1	20	53,3	18,2	44,4	22,2-88,9	0,17
	V4	18	61,7	21,6	61,1	33,3-100	

**Tabelle 7: Mittlerer Globaler Wundscore zu Beginn der Behandlung und nach 28 Tagen mit QURACTIV® DERM (V1: N=20; V4: N=18).**

		Standard					
	Visite	N	MW	SD	Median	Range	p-Wert
Globaler Wundscore	V1	20	64,4	11,7	64,4	33,3-88,9	0,45
	V4	20	67,8	18	67,8	33,3-100	

**Tabelle 8: Mittlerer Globaler Wundscore zu Beginn der Behandlung und nach 28 Tagen mit Standardtherapie (V1: N=20; V4: N=20).**

## Globales Arzturteil

Die Ärzte beurteilten das Verum in 11% der Fälle als „sehr gut“, in 50% als „gut“ und in 6% als „eher gut“ wirksam (Tab. 9). Mit einer Mehrheit von 67% liegt die bewertete Wirksamkeit somit unterhalb des auf Erfahrungswerten beruhenden 75%-Niveaus. Die Standardtherapie wurde aus Arztsicht mit 88% als „sehr gut“ bis „eher gut“ gewertet.

Im statistischen Mann-Whitney-U-Test für die Wirksamkeit aus Arztsicht im Vergleich Verum und Kontrolle konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen nachgewiesen werden ( $p=0,18$ ).

	QURACTIV® DERM		Standard	
	N	%	N	%
Sehr gut	2	11	6	35
Gut	9	50	5	29
Eher gut	1	5	4	24
Mittelmäßig	4	22	2	12
Eher schlecht	2	11	0	0
Schlecht	0	0	0	0
Sehr schlecht	0	0	0	0
Gesamt	18	100	17	100

**Tabelle 9: Beurteilung der Wirksamkeit aus Arztsicht bei Patienten mit QURACTIV® DERM (N=18) und Standardtherapie (N=17).**

### Globales Patientenurteil

Die Mehrzahl der Patienten bewertete in beiden Gruppen die Therapie als gut wirksam. Jeweils 18% sprachen der Behandlung mit QURACTIV® DERM sehr gute bis gute Wirksamkeit zu, 35% fanden die Behandlung „eher gut“ wirksam. Mit 71% liegt das globale Patientenurteil in der Gruppe des Prüfpräparats geringfügig unterhalb des Schwellenwerts von  $\geq 75\%$ . Unter Standardtherapie bestätigten 100% eine sehr gute bis eher gute Wirksamkeit (Tab. 10).

Im statistischen Mann-Whitney-U-Test für die Wirksamkeit aus Patientensicht im Vergleich Verum und Kontrolle konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen nachgewiesen werden ( $p=0,77$ ).

	QURACTIV® DERM		Standard	
	N	%	N	%
Sehr gut	3	18	1	8
Gut	3	18	7	54
Eher gut	6	35	5	38
Mittelmäßig	3	18	0	0
Eher schlecht	1	6	0	0
Schlecht	1	6	0	0
Sehr schlecht	0	0	0	0
Gesamt	17	100	13	100

**Tabelle 10: Beurteilung der Wirksamkeit aus Patientensicht bei Patienten mit QURACTIV® DERM (N=17) und Standardtherapie (N=13).**

### 3.2.2 Allgemeine klinische Verträglichkeit

Von 82% der Patienten wurde die Therapie mit QURACTIV® DERM als „sehr gut“ und „gut“ bewertet (Vgl. Standardtherapie=69%) (Tab. 11).

	QURACTIV® DERM		Standard	
	N	%	N	%
Sehr gut	8	47	2	15
Gut	6	35	7	54
Eher gut	2	12	4	31
Mittelmäßig	0	0	0	0
Eher schlecht	1	6	0	0
Schlecht	0	0	0	0
Sehr schlecht	0	0	0	0
Gesamt	17	100	13	100

**Tabelle 11: Beurteilung der Verträglichkeit aus Patientensicht nach Behandlungsende mit QURACTIV® DERM (N=17) und Standardtherapie (N=13).**

### 3.2.3 Sicherheit

Zur besseren Übersicht der UE dient die folgende Tabelle 12.

		QURACTIV® DERM		Standard	
		N	%	N	%
UE	Unerwünschtes Ereignis	9		4	
Schwere	Mild	7	78	4	100
	Moderat	1	11	-	-
	Fehlende Angabe	1	11	-	-
Ergebnis	Wiederhergestellt	7	78	3	75
	Noch nicht wieder hergestellt	1	11	1	25
	Fehlende Angabe	1	11	-	-
Maßnahme	Keine	5	56	4	100
	QURACTIV® DERM	1	11	-	-
	Sonstige Therapie geändert	3	33	-	-
Kausalität	Kein Zusammenhang	5	56	4	100
	Zusammenhang	1	11	-	-
	Zusammenhang möglich	2	22	-	-
	Fehlende Angabe	1	11	-	-

**Tabelle 12: Auftreten unerwünschter Ereignisse bei der Behandlung mit QURACTIV® DERM (N=9) und Standardtherapie (N=4).**

In beiden Gruppen wurden UE gemeldet, die überwiegende Zahl wurde als mild eingestuft (Vgl. QURACTIV® DERM=78%; Standard=100%). Bei einem Patienten in der Verumgruppe musste die Therapie aufgrund einer Wundinfektion in V3 abgebrochen werden.

Die Gründe der UE sind in den folgenden Tabellen 13 und 14 dargestellt.

<b>QURACTIV® DERM</b>	
N	
Bakterien im Sperma	1
Brennen an der Wunde	1
Hämatome	1
Kleine Läsion oberhalb der Wunde	1
Zwei neue Wundläsionen	1
Kopfschmerzen	1
Vorhautschwellung	1
Wundinfektion	2
Fehlende Angabe	1
UE Gesamt	9

**Tabelle 13: Beschreibung der UE innerhalb der Studie mit QURACTIV® DERM (N=9).**

Im Verlauf der Studie sind zwei SUE aufgetreten, die in der Tabelle 14 zusammengefasst sind. Keines der beiden Ereignisse steht in kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat.

	SUE 1	SUE 2
Datum des SUE	02.08.2011	30.11.2012
Beschreibung des SUE	Unerwartet	Unerwartet
Beschreibung des SUE, ausführlich	Patient ist zu Hause gestürzt und hat sich die Schulter gebrochen.	Bei einer Untersuchung am 29.11.2012 wurden Herzrhythmusstörungen festgestellt. Zur weiteren Abklärung stationäre Aufnahme am 30.11.2012. Sofortige Implantation von 3 Stents mittels Koronangiographie.
Folgen	Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines stationären Aufenthalts	Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines stationären Aufenthalts
Medizinische Prozedur	Nein	Nein
Medizinprodukte	Nein	Nein
Sonstiges	Ja	Nein
Begründung Sonstiges	Kein Zusammenhang	Kein Zusammenhang
Ursache des SUE	Sturz	Herzrhythmusstörungen unbekannter Ursache
Untersuchungsergebnisse und Begründung	Der Sturz zu Hause ist ein Ereignis, welches nicht in kausalem Zusammenhang mit der klinischen Prüfung steht.	Der stationäre Aufenthalt durch Herzrhythmusstörungen steht in keinem kausalem Zusammenhang mit der klinischen Prüfung. Weitere Maßnahmen sind nicht notwendig.

**Tabelle 14: SUE bei der Behandlung mit QURACTIV® DERM (N=2).**

### 3.2.4 Lebensqualität

#### FLQA-wk

Zur besseren Darstellung der Ergebnisse zur Lebensqualität dient den folgenden Tabelle 15 und 16 sowie die Abbildung 8.<sup>2</sup> Die Auswertung des FLQA-wk ergab, dass es die Patienten der Verumgruppe deutlichere Einschränkungen der Lebensqualität bereits vor Therapiebeginn erfahren als die Kontrollgruppe, was sich fortlaufend über die gesamte Therapiezeit erstreckt. Insgesamt hat sich die Lebensqualität aber in beiden Gruppen im Laufe der Visiten verbessert. Bei Studienende weisen jedoch Probanden der Kontrollgruppe weiter eine höhere Lebensqualität auf als Probanden der Verumgruppe. Betrachtet man die Auswertung des mittleren „Gesamtwert“ von V1 bis V4 zeigt sich ein vergleichsweise höherer Anstieg der Lebensqualität während der Behandlung mit dem Prüfpräparat. Für die Bereiche Sozialleben, Therapie und Zufriedenheit kam es hier ebenfalls zu einer stärkeren, wenn auch nicht signifikanten Verbesserung. Die Beurteilung der Zufriedenheit war als einziger Parameter in V4 in der Verumgruppe der Kontrollgruppe überlegen.

---

<sup>2</sup> Für den Gesamtwert 1 bis 5 gilt, dass je höher der Wert desto schlechter die Lebensqualität. Für die Berechnung wurden „Zufriedenheit“ Items umkodiert, so dass auch hier gilt je höher der Wert desto schlechter die Lebensqualität. Die Skalen (Körper, Alltag, Sozialleben, Psyche, Therapie und Zufriedenheit) wurden vom MW der entsprechenden Items in jeder Dimension berechnet. Der Gesamtwert wurde vom MW der entsprechenden Items in jeder Dimension berechnet. Für die Berechnung mussten mindestens 5 der 6 Skalen gültig sein. In der Auswertung waren alle Skalen gültig.

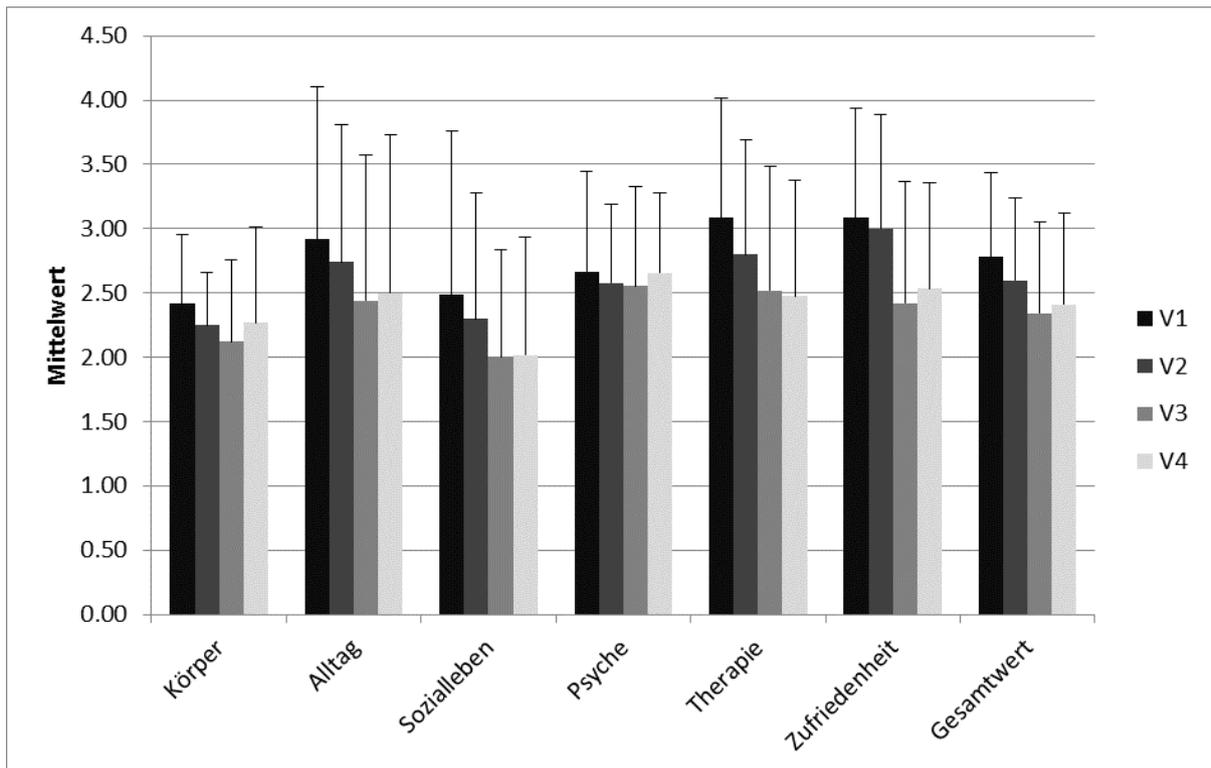


Abbildung 8: Entwicklung der Lebensqualität bei der Behandlung mit QURACTIV® DERM.

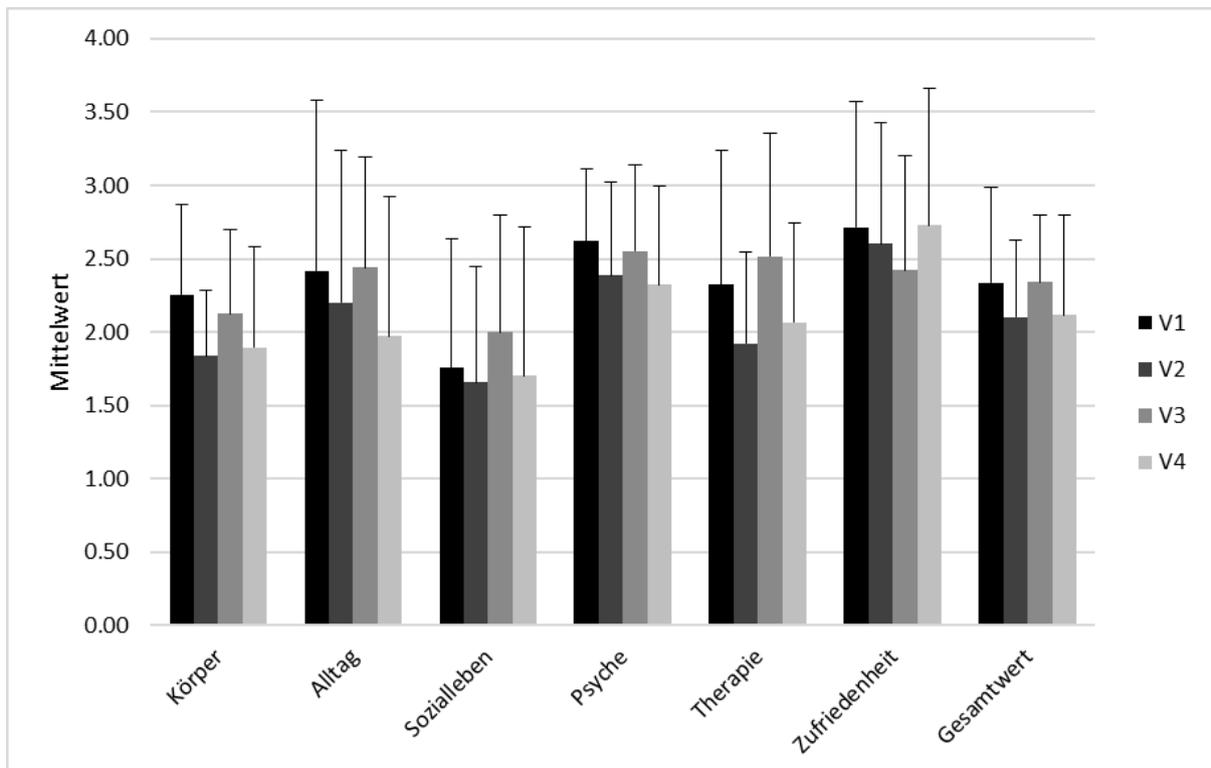


Abbildung 9: Entwicklung der Lebensqualität bei der Behandlung mit Standardtherapie.

		<b>QURACTIV® DERM</b>		<b>Standard</b>	
		<b>Visite</b>	<b>MW</b>	<b>MW</b>	
Körper	V1		2,4		2,3
	V2		2,3		1,8
	V3		2,1		1,9
	V4		2,3		1,9
Alltag	V1		2,9		2,4
	V2		2,7		2,2
	V3		2,4		1,9
	V4		2,5		2,0
Sozialleben	V1		2,5		1,8
	V2		2,3		1,7
	V3		2,0		1,6
	V4		2,0		1,7
Psyche	V1		2,7		2,6
	V2		2,6		2,4
	V3		2,6		2,4
	V4		2,7		2,3
Therapie	V1		3,1		2,3
	V2		2,8		1,9
	V3		2,5		2,0
	V4		2,5		2,1
Zufriedenheit	V1		3,1		2,7
	V2		3,0		2,6
	V3		2,4		2,8
	V4		2,5		2,7
Gesamtwert	V1		2,8		2,3
	V2		2,6		2,1
	V3		2,3		2,1
	V4		2,4		2,1

**Tabelle 15: Mittelwerte der Lebensqualität zwischen QURACTIV® DERM und Standardtherapie von V1 bis V4.**

### Gesundheitszustand allgemein und hinsichtlich der Wunde, allgemeine Lebensqualität

Der Gesundheitszustand allgemein, hinsichtlich der Wunde und die allgemeine Lebensqualität wurden am Ende des FLQA-wk mittels VAS erhoben. Aufgrund abweichender Skaleneinteilungen und anderer Aussagekraft wird der Gesundheitszustand getrennt von den zuvor beschriebenen Parametern des FLQA-wk betrachtet.

Die Standardtherapie war in allen 3 Kategorien zu jeder Visite besser als die Verumbehandlung. Der Gesundheitszustand allgemein und der Wunde wurde insgesamt besser bewertet unter Standardtherapie, wobei es im Laufe der Visiten zu einer Verbesserung in der Verumgruppe kommt. Die Kontrollgruppe ist jedoch in allen drei Dimensionen im gesamten Behandlungszeitraum überlegen. Eine bessere Lebensqualität findet sich in V1 bis V3 in der Kontrollgruppe, wobei es zu einer Zunahme der Lebensqualität unter QURACTIV® DERM im Verlauf kommt und am Studienende beide Gruppen gleich bewertet worden sind (Abb. 10 und 11). Bei der separaten Betrachtung von QURACTIV® DERM im Verlauf der Visiten steigen die Mittelwerte aller drei Kategorien über die Zeit und sind in V4 größer als in V1. Eine Ausnahme bildet allgemeine Lebensqualität in V3 und V4, die in beiden Visiten als gleichbleibend gewertet werden kann (Abb. 10).

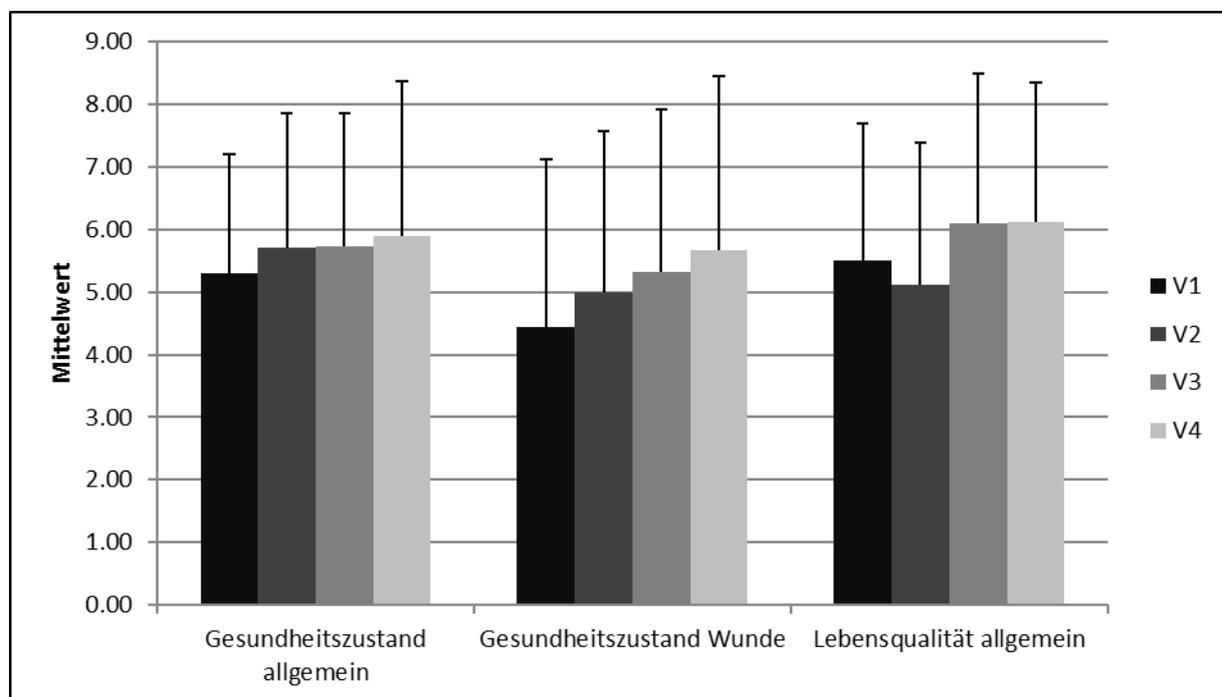
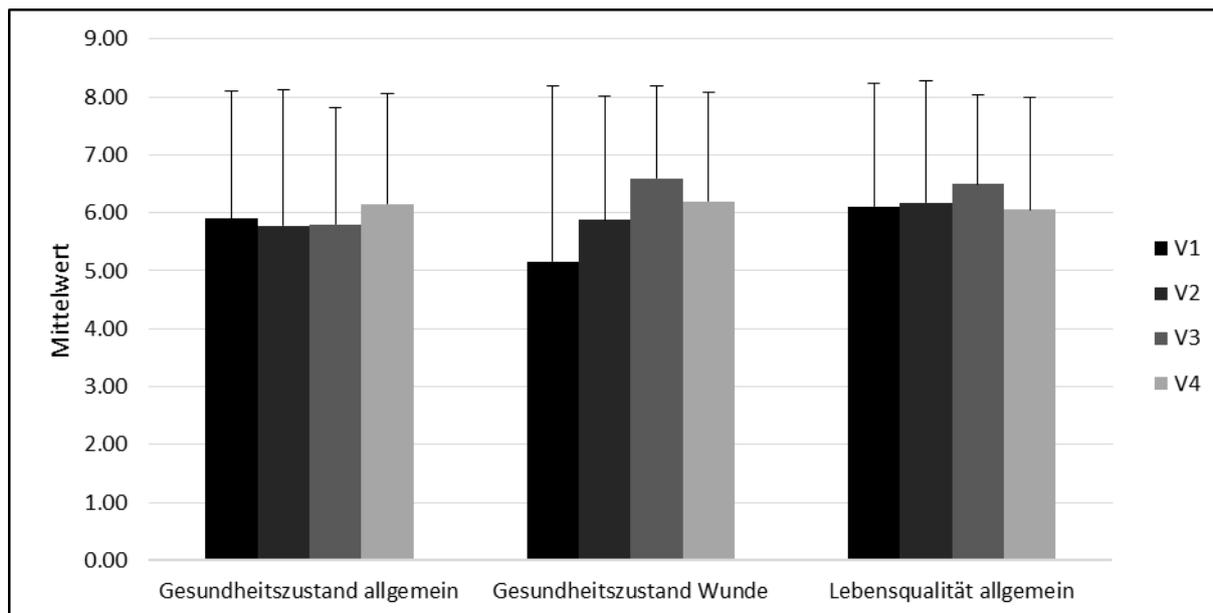


Abbildung 10: Gesundheitszustand allgemein, hinsichtlich der Wunde und allgemeine Lebensqualität mit QURACTIV® DERM von V1 bis V4.



**Abbildung 11: Gesundheitszustand allgemein, hinsichtlich der Wunde und allgemeine Lebensqualität mit Standardtherapie von V1 bis V4.**

### EQ-5D

Der Index nach Schulenberg zeigte einen signifikanten Unterschied mit Überlegenheit der Standardtherapie während des gesamten Behandlungszeitraums ( $p < 0,01$ ). Die einzelnen Visiten hatten hierbei keinen Einfluss ( $p = 0,86$ ). Insgesamt kam es zu einem Anstieg des mittleren Index-Wertes um 4,5 in der Verumgruppe und 4,1 in der Kontrollgruppe. Beide Therapiegruppen konnten demzufolge eine geringe Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vermerken. Die folgende Tabelle 17 sowie Abbildung 12 zeigen anschaulich den Verlauf des EQ-5D-Index über die Visiten. Die Auswertung der einzelnen Fragen des EQ-5D werden separat aufgeführt und tabellarisch dargestellt (Tab.18, 19, 20, 21, 22, 23)<sup>3</sup>.

Visite	QURACTIV® DERM					Standard				
	N	MW	SD	Min	Max	N	MW	SD	Min	Max
V1	18	59,3	29,4	13	100	17	70,9	17,9	38	100
V2	17	47,7	31,2	7	100	19	78,2	22,8	25	100
V3	19	61,2	31,1	11	100	18	72,9	20,1	34	100
V4	17	63,4	31,1	16	100	16	73,6	25,3	20	100
V5	18	63,8	28,8	17	100	18	75	22,5	38	100

**Tabelle 17: Mittlerer EQ-5D-Index bei QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**

<sup>3</sup> Erläuterung: Antwortmöglichkeit 0= bestmögliche Antwort („Ich habe keine Probleme“); 1= mittelmäßige Antwort („Ich habe einige Probleme“); 2= schlechteste Antwort („Ich bin nicht in der Lage“).

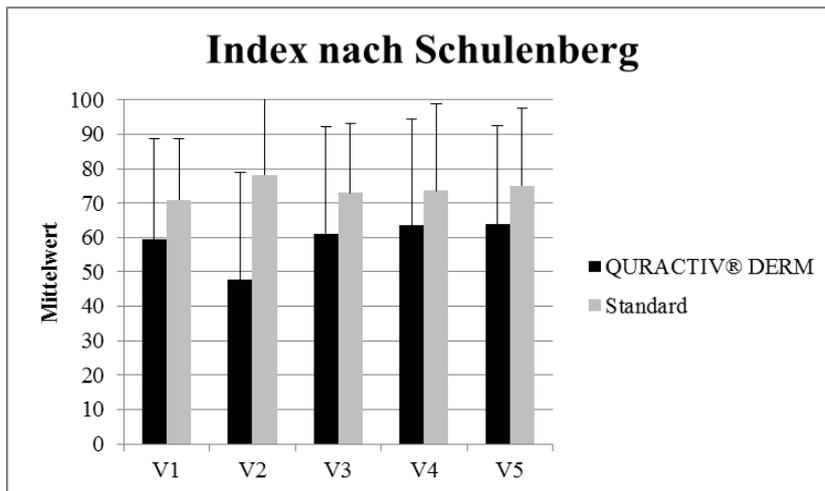


Abbildung 12: Mittlerer EQ-5D-Index im Verlauf der Visiten bei QURACTIV® DERM und Standardtherapie.

Ein Großteil der Patienten mit Verumbehandlung wies eine eingeschränkte Mobilität auf und wählte demnach überwiegend die zweite Antwortmöglichkeit „Ich habe einige Probleme herumzugehen“. Die Einschätzung der Beweglichkeit besserte sich jedoch im Verlauf des Behandlungszeitraums und es kommt insgesamt zu einem Anstieg der Patienten mit uneingeschränkter Mobilität von V1 bis V5 um 13%. In der Standardtherapiegruppe gab die Mehrzahl der Patienten an uneingeschränkt beweglich zu sein. (Tab. 18).

Visite	Antwort	QURACTIV® DERM		Standard	
		N	%	N	%
V1	0	7	37	8	42
	1	12	63	11	58
	2	0	0	0	0
V2	0	4	23	12	63
	1	12	71	7	36
	2	1	6	0	0
V3	0	9	47	10	56
	1	9	47	8	44
	2	1	5	0	0
V4	0	8	47	11	61
	1	9	53	7	39
	2	0	0	0	0
V5	0	9	50	12	63
	1	9	50	7	37
	2	0	0	0	0

Tabelle 18: Beweglichkeit/Mobilität im Vergleich QURACTIV® DERM und Standardtherapie.

Die eigene Versorgungsfähigkeit schätzten Patienten mit Verumbehandlung überwiegend als sehr gut ein, wobei ein relativ konstanter Anteil von 5-6% der Probanden sich nicht

eigenständig versorgen konnte. Unter Standardtherapie war die Mehrheit der Probanden fähig sich selbständig zu versorgen. Kein Patient gab in dieser Gruppe an auf Hilfe angewiesen zu sein (Tab. 19).

Visite	Antwort	QURACTIV® DERM		Standard	
		N	%	N	%
V1	0	14	78	15	88
	1	3	17	2	12
	2	1	6	0	0
V2	0	13	76	17	89
	1	3	18	2	10
	2	1	6	0	0
V3	0	16	84	17	94
	1	2	10	1	6
	2	1	5	0	0
V4	0	14	78	16	94
	1	3	17	1	6
	2	1	6	0	0
V5	0	14	78	16	89
	1	3	17	2	11
	2	1	6	0	0

**Tabelle 19: Versorgungsfähigkeit im Vergleich QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**

Die Bewertung der alltäglichen Tätigkeiten zeigte prozentuale Schwankungen im Laufe der Visiten. Grundsätzlich erhöhte sich aber der Anteil der Patienten, welche ohne Einschränkungen alltäglichen Aufgaben nachgehen können während der Behandlungszeitraums von V1 bis V5 in der Verumgruppe um 9% und in der Kontrollgruppe um 13% (Tab. 20). In jeder Visite gab eine Minderheit der Patienten an nicht den alltäglichen Tätigkeiten nachgehen zu können.

Visite	Antwort	QURACTIV® DERM		Standard	
		N	%	N	%
V1	0	7	35	11	61
	1	11	35	7	39
	2	2	10	0	0
V2	0	6	35	16	84
	1	7	41	3	16
	2	4	23	0	0
V3	0	8	42	11	58
	1	9	47	8	42
	2	2	10	0	0
V4	0	10	56	12	67
	1	7	39	5	28
	2	1	6	1	6
V5	0	8	44	14	74
	1	8	44	5	26
	2	2	11	0	0

**Tabelle 20: Allgemeine Tätigkeiten im Vergleich QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**

Hinsichtlich der Schmerzen und körperlichen Beschwerden kam es zu einer Abnahme der Patienten mit extremen Schmerzen um 4%. Allerdings sank ebenfalls der prozentuale an Patienten ohne Schmerzempfinden um 8% in der Verumgruppe. In der Kontrollgruppe konnten hingegen eine Besserung des Schmerzempfindens und gleichzeitig eine Zunahme des Anteils von Patienten mit extremen Schmerzen jeweils um 5% während des Beobachtungszeitraums festgestellt werden (Tab. 21).

Visite	Antwort	QURACTIV® DERM		Standard	
		N	%	N	%
V1	0	5	25	4	21
	1	13	65	15	79
	2	2	10	0	0
V2	0	3	18	6	32
	1	10	59	12	63
	2	4	23	1	5
V3	0	4	21	4	21
	1	12	63	14	74
	2	3	16	1	5
V4	0	5	28	6	32
	1	10	56	11	58
	2	3	17	2	10
V5	0	3	17	5	26
	1	14	78	13	68
	2	1	5	1	5

**Tabelle 21: Schmerzen/Körperliche Beschwerden im Vergleich QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**

In Bezug auf die Angst und Niedergeschlagenheit zum Zeitpunkt der Visiten gaben beide Therapiegruppen in erster Linie an nicht ängstlich oder deprimiert zu sein. Die Verumgruppe konnte dabei 3 von 5 Visiten einen prozentual höheren Wert erreichen (Tab. 22).

Visite	Antwort	QURACTIV® DERM		Standard	
		N	%	N	%
V1	0	14	74	11	58
	1	5	26	8	42
	2	0	0	0	0
V2	0	11	65	15	79
	1	5	29	3	16
	2	1	6	1	5
V3	0	14	74	13	68
	1	4	21	6	32
	2	1	5	0	0
V4	0	12	67	13	68
	1	6	33	5	26
	2	0	0	1	5
V5	0	13	72	12	63
	1	5	28	6	32
	2	0	0	1	5

**Tabelle 22: Angst/Niedergeschlagenheit im Vergleich QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**

Der allgemeine Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite im Vergleich zu den letzten 12 Monaten verbesserte sich in der Verumgruppe von V1 bis V5 mit einem Anstieg von 12% und einer Abnahme von 15% des prozentualen Anteils an Probanden, welche ihren Allgemeinzustand als schlechter bewerteten (Tab. 23). Unter Standardtherapie kam es ebenfalls zu einer geringfügigen Besserung im Verlauf.

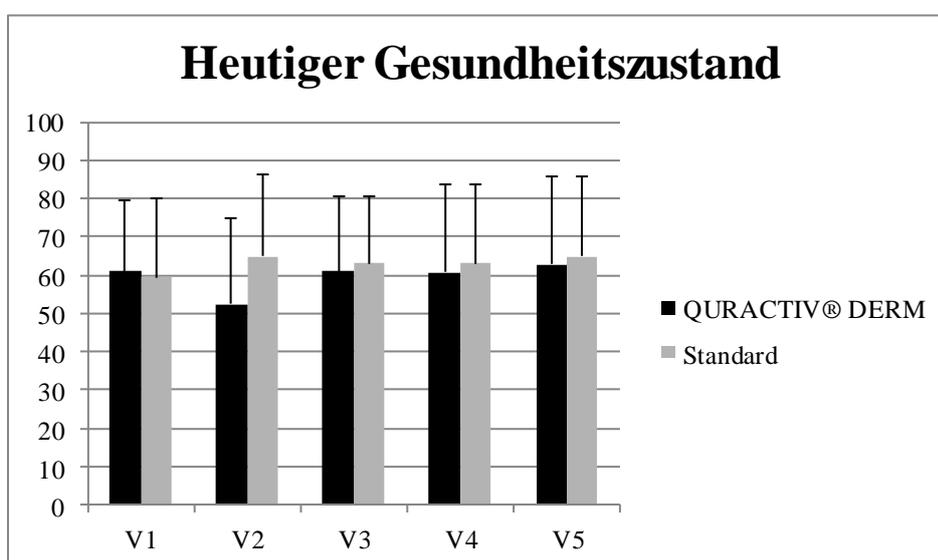
Visite	Antwort	QURACTIV® DERM		Standard	
		N	%	N	%
V1	0	2	10	3	17
	1	11	58	10	56
	2	6	32	5	28
V2	0	5	29	7	37
	1	8	47	11	58
	2	4	23	1	5
V3	0	5	26	6	32
	1	9	47	10	53
	2	5	26	3	16
V4	0	4	22	6	32
	1	10	56	11	58
	2	4	22	2	10
V5	0	4	22	5	26
	1	11	61	12	63
	2	3	17	2	10

**Tabelle 23: Aktueller allgemeiner Gesundheitszustand im Vergleich zu den letzten 12 Monaten.**

Die Varianzanalyse des heutigen Gesundheitszustands zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ( $p=0,25$ ). Die einzelnen Visiten hatten hierbei keinen Einfluss ( $p=0,87$ ). Der Gesundheitszustand wurde von beiden Gruppen zu den Visiten im Mittel als mäßig gut beurteilt und erzielte Angaben zwischen 52 und 65. Insgesamt bewertete die Gruppe, welche mit QURACTIV® DERM Wundspray behandelt wurde ihren Zustand mit 60 und die Gruppe mit Standardbehandlung mit 63. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes fand sich eine stärkere Verbesserung unter Standardbehandlung mit einem Anstieg um 5 Skalenwerte im Vergleich zur Verumgruppe mit 2 Skalenwerten. Die Tabelle 24 sowie die nachfolgende Abbildung 13 zeigen die Bewertung des Gesundheitszustandes beider Gruppen im Verlauf der Visiten.

Visite	QURACTIV® DERM					Standard				
	N	MW	SD	Min	Max	N	MW	SD	Min	Max
V1	19	61,1	18,2	30	100	19	59,4	20,8	25	89
V2	17	52,3	22,5	18	100	19	65	21,5	21	93
V3	19	60,9	19,8	20	100	18	63,2	17,7	32	91
V4	18	60,7	23,1	12	100	19	63,2	20,8	31	91
V5	18	62,7	23,1	14	100	19	64,8	21,1	20	96

**Tabelle 24: Heutiger Gesundheitszustand im Vergleich QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**



**Abbildung 13: Heutiger Gesundheitszustand im Verlauf der Visiten bei QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**

Zusammenfassend zeigt die Auswertung des EQ-5D mit der Erhebung des fragebogenspezifischen Index einen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit

dem Prüfpräparat und Standardtherapie und demnach eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Standardbehandlung.

### 3.2.5 Patientendefinierter Nutzen

Die Auswertung des PBI zeigt für die Therapie mit QURACTIV® DERM eine minimale Zunahme über den Zeitraum der einzelnen Visiten und den höchst gemessenen Gesamtscore in V5 mit 2,3. In V4 ist der Gesamtnutzen für Standardtherapie höher als für Verumbehandlung, ansonsten gleichen sich der PBI für QURACTIV® DERM und Standardtherapie während der Behandlungszeit. Bei einem PBI >1 ergibt sich somit für beide Therapiegruppen ein relevanter Nutzen. Zur besseren Darstellung siehe Tabelle 25 und die Abbildungen 14 und 15.

Insgesamt nimmt der Patientenanteil für welchen die Behandlung einen relevanten Nutzen hat im Verlauf der Visiten ab (Abb. 14), während der Gesamtnutzen minimal steigt (Abb. 15). Zu allen Zeitpunkten gilt als wichtigstes Kriterium für die Patienten „...an der Wunde/den Wunden geheilt zu sein“ und als am wenigsten wichtigstes Kriterium „...ein normales Berufsleben führen zu können“. Bezüglich des patientendefinierten Nutzens der Behandlung gilt zu allen Visiten, dass das Kriterium „...Vertrauen in die Therapie zu haben“ von stärkstem Nutzen ist, während sich der am wenigsten starke Nutzen in den einzelnen Visiten unterscheidet. So war in V2 und V4 „...an der Wunde geheilt zu sein“, in V3 „...ein normales Berufsleben führen zu können“ und in V5 „...keinen Ausfluss an der Wunde zu haben“ am wenigsten von Nutzen für die Patienten.

	<b>PBI-Gesamtscore (gewichtet)</b>			
	<b>V2</b>	<b>V3</b>	<b>V4</b>	<b>V5</b>
QURACTIV® DERM	2	2,2	1,9	2,3
Standard	2,2	2,2	2,3	2,2

**Tabelle 25: PBI-Gesamtscore (gewichtet) in V2, V3, V4 und V5 bei QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**

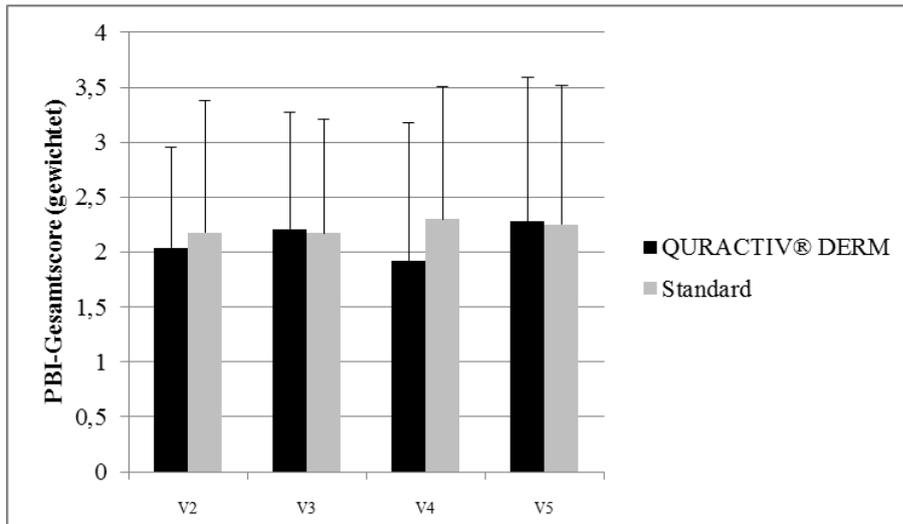


Abbildung 14: PBI-Gesamtscore (gewichtet) bei QURACTIV® DERM und Standardtherapie.

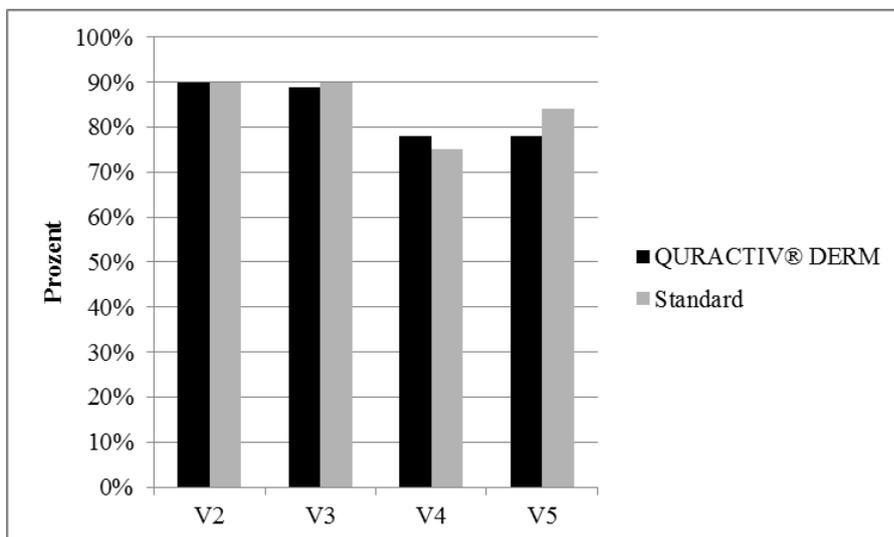


Abbildung 15: Prozentualer Anteil der Patienten mit relevantem Nutzen (PBI<sub>≥1</sub>) bei QURACTIV® DERM und Standardtherapie.

### 3.2.6 Schmerz

Bei der Auswertung der Messwerte wird deutlich, dass die Kontrollgruppe bereits vor Beginn der Behandlung an weniger Schmerzen leidet (Tab. 26 und 27). Es fand sich in V1 zu allen drei Messzeitpunkten (vor, während und nach Applikation) ein höheres Schmerzniveau bei den Patienten der Verumgruppe. In den Folgevisiten konnte dies bis auf wenige Ausnahmen zu den Messzeitpunkten „nach Applikation“ in V2 und „bei Applikation“ in V5 bestätigt werden. Für die getrennte Betrachtung von QURACTIV® DERM gilt, dass der Schmerz „vor“, „bei“ und „nach“ Applikation zunächst von V1 bis V4 abgenommen hat, nach Absetzen des Präparats kam es in V5 jedoch zu einem Anstieg des Schmerzempfindens zu

allen drei Messzeitpunkten während der Behandlung (Tab. 26). Insgesamt ist aber das mittlere Schmerzempfinden im Verlauf der Visiten „vor der Applikation“ um 0,3, „bei der Applikation“ um 0,8 und „nach der Applikation“ um 0,7 gesunken, so dass anzunehmen ist, dass durch die Behandlung mit QURACTIV® DERM die Schmerzen weniger werden (Tab. 27). Patienten mit Standardtherapie zeigen hingegen keine deutliche Schmerzreduktion „vor“ und „bei“ Applikation. „Nach Applikation“ kam es zu Besserung des Schmerzniveaus um 0,6 (Tab. 27).

		V1	V2	V3	V4	V5
<b>QURACTIV® DERM</b>	vor	1,9	1,5	1,3	1,5	1,6
	bei	2,5	1,8	1,6	1,4	1,7
	nach	2,2	1,2	1,3	1	1,5
<b>Standard</b>	vor	0,7	0,8	1,1	0,8	0,8
	bei	1,8	1,5	1,1	1,3	1,8
	nach	1,4	1,2	1	0,9	0,8

**Tabelle 26: Mittelwerte von Schmerz vor, bei und nach Applikation bei QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**

		V1	V5	V1-V5
<b>QURACTIV® DERM</b>	vor	1,9	1,6	0,3
	bei	2,5	1,7	0,8
	nach	2,2	1,5	0,7
<b>Standard</b>	vor	0,7	0,8	-0,1
	bei	1,8	1,8	0,0
	nach	1,4	0,8	0,6

**Tabelle 27: Differenz der Mittelwerte vor und nach der Behandlung bei QURACTIV® DERM und Standardtherapie.**

### **3.3. Ergebnisse der Hypothesenprüfungen**

#### **3.3.1 Wirksamkeit**

##### **Hypothese:**

Wie ist die Verbesserung des Globalen Wundscores bei der Behandlung mit QURACTIV® DERM Wundspray im Vergleich zur Standardbehandlung?

Die Behandlung mit QURACTIV® DERM führt zu einer stärkeren Verbesserung des Globalen Wundscores als Standardtherapie.

##### **Ergebnis:**

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde der Globale Wundscore in beiden Gruppen berechnet, auf Signifikanz getestet und im Anschluss miteinander verglichen. Unter der Behandlung mit QURACTIV® DERM lagen die Patienten im Mittel zum Zeitpunkt der V1 bei 53 und nach Behandlungsende in der V4 bei 62. Das spricht für eine Verbesserung von 8 Scorepunkten. In der Kontrollgruppe zeigte sich zunächst ein mittlerer Wert von 64 und in V4 eine Zunahme um 3 Scorepunkte auf 68. Trotz des deutlich verbesserten Anstiegs des Globalen Wundscores unter QURACTIV® DERM gilt die prozentuale Verbesserung nicht als signifikant ( $p=0,17$ ). Unter Standardtherapie konnte ebenfalls keine Signifikanz festgestellt werden ( $p=0,45$ ). Der Vergleich beider Therapiegruppen zeigt durch die Ermittlung der p-Werte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,39$ ).

##### **Schlussfolgerung:**

Der größere Anstieg des Mittelwertes unter der Therapie mit QURACTIV® DERM vergleichend zur Standardtherapie deutet auf einen minimal besseren Heilungsverlauf. Er kann jedoch nicht als signifikant dargestellt werden, da  $p>0,01$ . Aufgrund des nicht vorhandenen signifikanten Unterschieds beider Behandlungsverfahren lässt sich keine endgültige Aussage zur globalen Wundverbesserung unter der Behandlung mit QURACTIV® DERM Wundspray tätigen und die Hypothese nicht bestätigen.

#### **3.3.2 Allgemeine klinische Verträglichkeit**

##### **Hypothese:**

Wie ist die allgemeine klinische Verträglichkeit von QURACTIV® DERM?

QURACTIV® DERM Wundspray ist allgemein gut verträglich.

### **Ergebnis:**

Zur Bewertung der allgemeinen klinischen Verträglichkeit wurde der prozentuale Anteil der Patienten ermittelt, welche die Gesamtverträglichkeit des Wundsprays auf einer 7-stufigen-Skala als „gut“ und „sehr gut“ befundet haben. Eine Übersicht der prozentualen Häufigkeiten gibt Tabelle 11. Im Ergebnis zeigte sich, dass 47% die Therapie als „sehr gut“ verträglich beurteilten und 35% als „gut“. Der hieraus errechnete prozentuale Anteil ergibt 82%.

### **Schlussfolgerung:**

Die allgemeine klinische Verträglichkeit ist ab einem Schwellenwert von 80% definiert. Der prozentuale Anteil von über 80% bestätigt die allgemeine gut klinische Verträglichkeit und verifiziert die Hypothese.

### **3.3.3 Wundgröße und Wundstatus**

#### **Hypothese:**

Wie entwickeln sich Wundgröße und Wundstatus bei der Behandlung mit QURACTIV® DERM?

Der Grad der Wundheilung ist in der Verumgruppe im Vergleich zur Standardgruppe überlegen (Beschleunigung der Wundheilung).

#### **Ergebnis:**

Im Mittel zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen eine Reduktion der Wundgröße. Die Wundlänge zeigte eine mittlere Minimierung um 0,7cm in der Verumgruppe und um 0,3cm in der Kontrollgruppe. Die Wundbreite war nahezu gleichbleibend unter Verumbehandlung ( $MW^{V1}=3\text{cm}$ ,  $MW^{V4}=2,9\text{cm}$ ), wobei es trotz geringfügig schwankendem Mittelwert Hinweise auf die Zunahme der Wundbreite einzelner Probanden gab. Unter Standardtherapie verringerte sich die mittlere Wundbreite um 0,4cm. Der Verlauf der Wundfläche zeigte in beiden Gruppen eine minimale Tendenz der Besserung (QURACTIV® DERM:  $MW^{V1}=15,3\text{cm}^2$ ,  $MW^{V4}=14,8\text{cm}^2$ ; Standard:  $MW^{V1}=14,4\text{cm}^2$ ,  $MW^{V4}=14,2\text{cm}^2$ ), wobei es erneut in beiden Therapiegruppen bei einzelnen Patienten zu Flächenzunahme mit fehlender Besserung kam. Wunden, die mit der Chitosan-haltigen Wundaufgabe behandelt wurden, zeigten häufiger mindestens 25%-Granulation nach Behandlungsende. Eine Epithelisierung von 75% oder mehr konnte unter Standardtherapie vermehrt nachgewiesen werden (Vgl. QURACTIV® DERM=11%; Standard=15%). Dabei wiesen die untersuchten Wunden in beiden Gruppen am Behandlungsende weniger Entzündungen und Wundbelag auf. Es kam in

der Gruppe des Prüfpräparats zu einer leichten Zunahme der serösen Wundsekretion und die Wundumgebung wurde zum Endpunkt bei 67% ohne Mazerationszeichen beschrieben.

#### **Schlussfolgerung:**

In beiden Behandlungsgruppen kam es im Mittel zu einer Besserung von Wundgröße und Wundstatus, wobei keine Aussage über die Überlegenheit einer der beiden Therapien getroffen werden konnte. Die Hypothese konnte somit nicht bestätigt werden. Die kurze Behandlungszeit kann hierfür als ursächlich gedeutet werden, da eine deutliche Signifikanz in dem für die Studie angelegten Zeitraum nicht zu erwarten war. Allerdings konnte eine allgemeine Tendenz nachgewiesen werden mit einem positiven und vergleichbaren Effekt auf die Wundheilung in beiden Behandlungsgruppen.

### **3.3.4 Lebensqualität**

#### **Hypothese:**

Welche Auswirkungen hat QURACTIV® DERM auf die Lebensqualität der Patienten?

Die Lebensqualität der Patienten verbessert sich stärker bei der Behandlung mit QURACTIV® DERM Wundspray im Vergleich zur Standardtherapie.

#### **Ergebnis:**

Die erhobenen Parameter des FLQA-wk für die Aussage zur Lebensqualität wurden in der Gruppe des Prüfpräparats vergleichend zur Standardtherapie zu allen Messzeitpunkten schlechter bewertet mit Ausnahme der Zufriedenheit. In der Kontrollgruppe zeigte sich somit bereits vor Beginn der Behandlung eine bessere Lebensqualität. Insgesamt hat die Behandlung in beiden Gruppen von V1 bis V5 zu einem Anstieg der Lebensqualität geführt, wobei die Kontrollgruppe am Studienende weiterhin bessere Resultate erzielt. Die Ergebnisse deuten dementsprechend auf eine bessere Lebensqualität unter Standardtherapie hin. Ein ähnliches Ergebnis ergab auch die Auswertung des EQ-5D als zweites Messinstrument für die Bestimmung der Lebensqualität. Der erhobene Index konnte einen statistisch signifikanten Unterschied und somit Überlegenheit der Standardtherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei UCV feststellen. Im gesamten Beobachtungszeitraum stieg jedoch auch hier der mittlere Index unter der Therapie mit QURACTIV® DERM an, so dass man von einer tendenziellen Verbesserung der Lebensqualität ausgehen kann.

**Schlussfolgerung:**

Die Lebensqualität bessert sich unter der Behandlung innerhalb der Studie in beiden Gruppen. Es gibt jedoch einen deutlichen Gruppenunterschied von Beginn an. Die Patienten in der Verumgruppe verfügen über eine schlechtere Lebensqualität. Gleichzeitig zeigt sich in der Verumgruppe am Studienende eine bessere Lebensqualität als zu Beginn, welche dennoch der Kontrollgruppe unterlegen ist.

**3.3.5 Patientendefinierter Nutzen****Hypothese:**

Welchen Nutzen hat QURACTIV® DERM aus Patientensicht?

Der patientendefinierte Nutzen bei der Behandlung mit QURACTIV® DERM Wundspray ist gegenüber dem patientendefinierten Nutzen unter Standardtherapie höher.

**Ergebnis:**

Die Patienten in der Verumgruppe haben einen durchschnittlichen Score von 2,1 und in der Kontrollgruppe von 2,2. Der PBI liegt somit  $>1$  und es ergibt sich ein relevanter Nutzen der Behandlung in beiden Gruppen. Für die Verumgruppe gilt, dass der Patientenanteil für welchen die Behandlung einen relevanten Nutzen hat während der fortlaufenden Visiten abnimmt wobei es zu einem geringen Anstieg des Gesamtnutzens für Patienten kommt.

**Schlussfolgerung:**

In beiden Studiengruppen konnte ein relevanter Nutzen der Behandlung nachgewiesen werden. Es fand sich jedoch kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen, so dass sich die Hypothese nicht bestätigen lässt.

**3.3.6 Schmerz****Hypothese:**

Wie stark sind die Schmerzen unter der Therapie mit QURACTIV® DERM Wundspray?

Die Therapie QURACTIV® DERM Wundspray gestaltet sich im Vergleich zur Standardtherapie weniger schmerzhaft.

**Ergebnis:**

Das Schmerzempfinden ist in allen drei erhobenen Dimensionen im Verlauf der Visiten stärker bei der Therapie mit QURACTIV® DERM als in der Kontrollgruppe. Letztere zeigt jedoch bereits vor Beginn der Behandlung ein geringeres Schmerzniveau. Der Mittelwert ist

im Laufe der Untersuchungszeitpunkte vor (V1=1,9, V5=1,6), bei (V1=2,5, V5=1,7) und nach (V1=2,2, V5=1,5) Applikation unter QURACTIV® DERM stärker als in der Kontrollgruppe gesunken, wo das Schmerzempfinden vor und bei Applikation nahezu gleichbleibend war. Nach Applikation besserte sich der Mittelwert in der Kontrollgruppe um 0,6 (Vgl. QURACTIV® DERM=0,7).

**Schlussfolgerung:**

Patienten, welche mit QURACTIV® DERM behandelt wurden, zeigten trotz stärkerem Schmerzempfinden in allen drei Dimensionen eine deutlichere Verbesserung von Beginn bis Ende der klinischen Studie als in der Kontrollgruppe. Es kann demnach angenommen werden, dass die Schmerzen im Laufe der Therapie mit dem Prüfpräparat abnehmen, die standardisierte Wundbehandlung im Allgemeinen dennoch weniger Schmerzempfinden hervorruft.

## 4. Diskussion

Die Behandlung chronischer therapierefraktärer Wunden und somit UCV sollte auf dem Boden der besten verfügbaren Evidenz erfolgen, da ein Fortbestehen der Erkrankung weitreichende Folgen sowohl auf die Lebensqualität des Patienten als auch auf das gesamte medizinische und sozioökonomische System haben kann (Augustin et al. 2012, Herberger et al. 2012, Gillitzer 2002). Eine evidenzbasierte Behandlung sollte dementsprechend für jeden Arzt und Therapeuten im Fokus stehen. Die aktuelle lokale Wundtherapie zielt nach kausaler Behandlung in erster Linie darauf ab, das feuchte Wundmilieu aufrecht zu erhalten, wobei eine Vielzahl von Externa zur Anwendung kommen können. In dieser Studie wurde das Wundspray QURACTIV® DERM auf der Basis von Chitosan auf seine klinische Evidenz getestet und mit Standardbehandlung verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass das Wundspray eine erkennbare Wirkung bei guter Verträglichkeit hat.

Zur Datenerhebung der klinischen Studie Wundspray wurden insgesamt 40 Patienten mit chronisch venösen Ulcera untersucht. Die Probanden wurden zur Vermeidung von Selektionsbias nach Überprüfung der Einschlusskriterien in eine der beiden Untersuchungsarme randomisiert. Nach Ausschluss von 2 Patienten blieben 18 von 20 in der Verumgruppe mit einem Frauenanteil von 40% und einem Männeranteil von 60% sowie 20 von 20 Patienten in der Vergleichsgruppe mit dem jeweiligen Anteil von 60% Frauen und 40% Männern. Es handelte sich um ein kleines Patientenkollektiv im fortgeschrittenen Lebensalter mit annähernd vergleichbaren Wundgrößen. Alle Studienteilnehmer und durchführenden Fachkräfte waren angewiesen, sich an eine strikte Einhaltung des Prüfplans zu halten und Behandlungsgleichheit in beiden Therapiegruppen zu gewährleisten. Da jedoch das Krankheitsbild des UCV hochbetagter Probanden oft mit Nebenerkrankungen assoziiert ist, die mit einer verminderten Lebensqualität, Belastbarkeit und mangelnder Selbstversorgung einhergehen, war dies zum Teil nur mäßig nachvollziehbar. Trotz der erforderlichen Einschlusskriterien waren die Studienteilnehmer oftmals für die Wundpflege in ambulanter pflegerischer Betreuung oder auf Angehörige angewiesen, so dass die Wundversorgung von verschiedenen Personen abhängig war, was als Kritikpunkt der Studie gedeutet werden kann. Trotz ausreichender Information und Schulung über den Ablauf der Anwendung, konnte rückblickend nicht nachvollzogen werden, ob die Anweisungen der

genauen Applikation von QURACTIV® DERM Wundspray eingehalten wurden. Lediglich die Wundversorgung zu den jeweiligen Visiten kann sicher als ordnungsgemäß und korrekt gewertet werden.

Die Stichprobe und das gewählte Studiendesign entsprechen den allgemein anerkannten Anforderungen einer Erhebung zur Verträglichkeit, Wirksamkeit und Nutzen eines Medizinprodukts und haben sich im Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen etabliert. Die Fallzahl in dem gewählten Erhebungszeitraum ermöglicht bezüglich dieser Parameter aussagekräftige Ergebnisse, lässt jedoch keine Aussagen hinsichtlich der Langzeiteffekte der Therapie mit QURACTIV® DERM im Vergleich mit standardisierter Wundbehandlung zu. So kamen Herberger et al. (2011) zu einer ähnlichen Schlussfolgerung im Rahmen ihrer monozentrisch angelegten prospektiven randomisierten klinischen Studie zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und patientendefiniertem Nutzen von ultraschall-assistierter Wundtherapie gegenüber chirurgischem Debridement (Herberger et al. 2011). Sie randomisierten jeweils n=30 Probanden in den jeweiligen Untersuchungsarm über einen Zeitraum von 4 bis 12 Tagen und postulierten bei fehlender Signifikanz, dass beide Therapieformen eine vergleichbar gute Verträglichkeit, Wirksamkeit und Nutzen haben. Gezieltere Aussagen über die Langzeitwirkung der Parameter jedoch eines längeren Prüfzeitraums bedürfen.

Die Primärzielkriterien dieser Arbeit fokussierten sich auf die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit. Für die Beurteilung der Wirksamkeit wurde das globale Arzt- und Patientenurteil zur subjektiven Einschätzung des Therapieerfolgs sowie der globale Wundscore für die objektive Beurteilung gewählt. Subjektiv betrachtet, erhielt die Standardtherapie deutlich bessere Beurteilungen als die Behandlung mit QURACTIV® DERM. Es ist möglich, dass sich sowohl Arzt als auch Patient einen schnelleren Heilungsverlauf unter dem Prüfpräparat erwarteten und gegebenenfalls mit Skepsis einem Wirkstoff auf natürlicher Basis gegenüberstanden, was das Urteil beeinflusst haben könnte. Um dies einzuschränken sind die Patienten bei Randomisierung in die Verumgruppe aufgeklärt worden, dass es sich im Vergleich zur Standardbehandlung um ein äquivalentes Therapieverfahren handelt. Dies konnte in der Auswertung der Erhebung des globalen Wundscores bestätigt werden. Hier zeigte sich insgesamt trotz fehlender Signifikanz, aber dennoch vergleichbaren repräsentativen Ergebnissen zwischen den beiden Gruppen eine erkennbare Wirkung des Prüfpräparats, so dass es im klinischen Alltag in der

Wundbehandlung eingesetzt werden kann. Im Verhältnis zur Standardtherapie fand sich sogar ein stärkerer Anstieg des Wundscores im Behandlungszeitraum, was eine deutlichere Verbesserung durch die Therapie vermuten lässt. Diese Hypothese konnte jedoch bei der separaten Auswertung von Wundgröße und Wundzustand nicht bestätigt werden. Die relativ gleichmäßige Abnahme der Wundfläche in beiden Gruppen während der Behandlungszeit spricht für eine Verbesserungstendenz, allerdings ohne Überlegenheit einer der beiden Therapien. Auch der Zustand der Wunde verbesserte sich in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen. Dennoch zeigte sich mit einem 15%-igen Anstieg der 75%-Epithelisierung eine geringfügigere Verbesserung unter Standardbehandlung. Eine vermehrte Granulation des Wundgewebes wurde hingegen in der Verumgruppe gesehen, was den stimulierenden Effekt der Substanz auf die Wundheilung und den deutlicheren Anstieg des globalen Wundscores mit der Behandlung mit QURACTIV® DERM Wundspray unterstreicht. Eine deutlichere Wirkung mit vollständiger Remission konnten Sandoval et al. (2011) nach neun Wochen bei 77% der untersuchten Wunden vorfinden und beschrieben eine Verkleinerung der initialen Gesamtwundfläche von 352cm<sup>2</sup> auf 34cm<sup>2</sup>. Nach der in unserer Studie verwendeten Behandlungszeit von vier Wochen sank die Gesamtulcusfläche bereits auf 121cm<sup>2</sup> und somit messbar stärker als unter QURACTIV® DERM. In einem weitaus kürzeren Behandlungszeitraum von 21 Tagen und einer dreimonatigen Follow-up-Periode und damit näher mit der Behandlungsphase unserer Studie vergleichbar, konnten Kordestani et al. (2008) signifikante Ergebnisse finden. Sie zählten in der Gruppe der mit Chitosan behandelten Wunden 29 von 34 komplett geschlossenen Ulcera und folglichen einer signifikanten Abheilungsrate von 85% gegenüber 15% in der Kontrollgruppe (p<0,001). Beide Studien dienen jedoch nur teilweise zum direkten Vergleich, weil das Studiendesign anders ausgerichtet war. So bestätigte Sandoval (2011) gute Studienergebnisse im Rahmen einer Kombinationstherapie von Dreifach-Kompression und Chitosan und verglich die Resultate mit denen früherer Studien, was aufgrund unterschiedlich ausgerichteter Studienprotokolle zu Ungenauigkeiten und Fehlinterpretationen führen kann. Die Forschergruppe kam jedoch zu der Schlussfolgerung, dass die Kombination des Goldstandards der UCV-Therapie (Kompressionstherapie) mit Chitosan die Wirksamkeit entscheidend beeinflusst hat und sie postulieren eine 20- bis 30%-ig höhere Heilungschance als unter alleiniger Kompressions-Therapie. Kordestani (2008) wählte indessen ein breites Probandenkollektiv ungeachtet der Wundätiologien und vergleichbaren Wundgrößen. Zugleich wählte die Forschergruppe andere primäre Zielparameter und untersuchte nicht die klinische Wirksamkeit des in der Studie

verwendeten Chitosan-haltigen Produkts. Dennoch weisen auch seine Resultate auf ein gutes Therapieansprechen mit einer Chitosan-haltigen Wundaufgabe hin.

Ähnlich den oben genannten Resultaten der klinischen Studien reduzierte sich die Wundfläche im Tiermodell von Riberio et al. (2009). Er stellte in den ersten neun Tagen des 21-tägigen untersuchten Zeitraums fest, dass es vor allem initial bei der Behandlung von chronischen Wunden zu einer beschleunigten Wundheilung kommt und signifikant zu einer Abnahme der Wundfläche führt. In der vorliegenden Arbeit konnte dieses Erkenntnis nicht gewonnen werden. Hier konnte lediglich eine Tendenz gesehen werden. Um eine bessere Aussagekraft hinsichtlich der Wirksamkeit von QURACTIV® DERM Wundspray mit Reduktion von Wundgröße und Besserung des Wundzustands zu erhalten, wäre es sinnvoll die Fallzahl zu erhöhen und den Behandlungszeitraum zu verlängern. Die Studie diente jedoch einem ersten Findungsprozess der therapeutischen Evidenz für die CE-Zertifizierung des Produkts und orientierte sich dementsprechend an dem dafür nötigen Zeitfenster von 28 Behandlungstagen.

Die allgemeine klinische Verträglichkeit war das zweite Primärzielkriterium der Studie und wurde, wie auch von Herberger et al. (2011), durch globales Patientenurteil erhoben. Die Therapie mit QURACTIV® DERM Wundspray wurde im Vergleich zur Standardbehandlung als deutlich besser verträglich beurteilt. Das Resultat stützt somit die mehrfach wissenschaftliche belegte Wirkung des Inhaltsstoffes Chitosan, welches durch gezielte elektrostatische Wechselwirkung seiner kationischen freien Aminogruppen anionische Biomoleküle in der Wunde bindet und folglich antibakteriell, antiallergisch, atoxisch sowie immun- und wundheilungsfördernd wirkt (Hong et al. 2008, Liu et al. 2004). Unerwünschte Ereignisse wurden überwiegend als mild eingestuft und nur in einem Fall musste das Präparat wegen Wundinfektion abgesetzt werden. Generell waren Infektionen im Verlauf der Therapie mit Chitosan rückläufig. Sandoval (2011), Kordestani (2008) und Stone (2000) konnten in ihren Untersuchungen keinen Therapieabbruch verzeichnen und bestätigen allesamt eine gute Verträglichkeit von Chitosan-haltigen Wundaufgaben. Kordestani et al. (2008) sahen eine gute klinische Verträglichkeit der Substanz, indem sie belegen konnten, dass alle zuvor infizierten Wunden der Teilnehmer im Laufe der Therapie rückläufig waren und zum Studienende keine Infektionszeichen mehr nachzuweisen waren. Sandoval (2011) zeigte trotz einer multimorbiden Patientengruppe mit Diabetes mellitus Typ 2, Hypertension und Adipositas, was die Wundheilung negativ beeinflussen und Infektionen fördern könnte, dass keine

Wundinfektionen unter der Therapie auftraten. Auch Ribeiro et al. (2009) wiesen histologisch keine Zytotoxizität der Substanz und somit eine gute Verträglichkeit nach. Die aktuelle Literatur erlaubt dennoch keine direkte Gegenüberstellung, da die Verträglichkeit indirekt durch verschiedene Messparameter gewertet wurde (Histologie, Infektionszeichen) und keine Aussagen über die subjektive Verträglichkeit zulässt. Letztere ist aber gerade im Rahmen klinischer Studien von Relevanz.

Neben einer allgemeinen guten Verträglichkeit und dem Auftreten von Wundinfektionen ist auch das Schmerzempfinden patientenrelevant. Dieses kann zu einer alltäglichen Belastung und Einschränkung der Lebensqualität führen und die erhöhte Einnahme von Analgetika fördern. Hopman et al. konnten erheblich höhere physische und mentale Belastungen bei Patienten mit UCV und stärkerem Schmerzempfinden zeigen (Hopman et al. 2013). Im Verlauf der Behandlungszeit kam es zu einer Abnahme des Schmerzempfindens, allerdings ohne anhaltende Wirkung. Patienten mit Standardbehandlung konnten eine nachhaltigere Schmerzreduktion erfahren. Stone (2000) konnte im Rahmen der Schmerzerfassung bei Applikation, Tragen und Entfernen eine Reduktion der Schmerzen in der Behandlungsgruppe mit der bioaktiven Substanz feststellen. Auch er konnte jedoch keine längerfristige Schmerzreduktion durch Chitosan feststellen. Das Resultat unserer Studie deutet eindeutig auf die Wahl der Standardbehandlung bei Patienten mit starken Schmerzen hin. Die Schmerzerfassung mittels VAS ist allgemein akzeptiert und findet in vielen Studien wie beispielsweise von Herberger (2011) seinen Einsatz. Bei der Interpretation der Resultate muss jedoch bedacht werden, dass das Messinstrument den natürlichen subjektiven Schwankungen des Probanden entspricht, da die Schmerzwahrnehmung individuell unterschiedlich ist und gerade bei einem älteren Patientenkollektiv oftmals fehlinterpretiert werden kann. Außerdem ist es möglich, dass es im Verlauf der Studie zu einer vertrauensvollen Arzt-Patientenbeziehung gekommen ist und somit zu sozial erwünschtem Antwortverhalten, was das geringere Schmerzniveau am Studienende beeinflusst haben könnte.

Mit Hilfe der Nebenzielkriterien wurden vor allem die für den Patienten unmittelbar spürbaren Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag untersucht. Hierzu zählen die Lebensqualität, das Erreichen der persönlichen Zielsetzung durch die Therapie und das oben bereits erwähnte Schmerzempfinden. Patienten, die an einer chronischen Wunde leiden sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Dies betrifft die Bereiche des körperlichen und

psychischen Befindens, des Alltags und des Soziallebens (Green und Jester 2010, Renner et al. 2009, Robles 2007). Patienten, die mit QURACTIV® DERM Wundspray behandelt wurden zeigten eine schlechtere Lebensqualität als die Kontrollgruppe. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang in der unterschiedlichen Geschlechterverteilung der Behandlungsgruppen mit 60% Männeranteil in der Verumgruppe. Lindholm (1993) zeigte bereits in den neunziger Jahren, dass Männer generell stärker in ihrer Lebensqualität mit Ulcus cruris eingeschränkt sind als Frauen (Lindholm et al. 1993) und begründeten dies mit dem klassischen sozialen Rollenbild, wo der Mann nicht gelernt hat mit körperlichen Beeinträchtigungen umzugehen, mit der Konsequenz einer bei Diagnose aufkommenden Einbusse an Lebensqualität. Auch Philipps (1994) bestätigte ähnliche Resultate und fand eine Erklärung durch krankheitsbedingte verminderte Erwerbsfähigkeit und somit Einschränkungen des Mannes in der Rolle als Versorger (Philipps et al. 1994). Gleichzeitig sprechen sich Spech (2003) und Zschocke (2002) für eine deutlichere verminderte Lebensqualität bei Frauen aus (Spech 2003, Zschocke et al. 2002). Die unterschiedliche Geschlechterzusammensetzung der Gruppen kann durch die Abweichungen in der Literatur nicht eindeutig erklärt werden. Grundsätzlich wäre eine Auswirkung durch ein etwas höheres mittleres Alter der Patienten in der Verumgruppe und prozentual höheren Anteils an Männern möglich.

Im Verlauf der Visiten kam es zu einer Zunahme der Lebensqualität. Auch die persönliche Einschätzung der Patienten bezüglich der Lebensqualität und des Gesundheitszustands allgemein zeigte zum Behandlungsende eine deutliche Besserung. So kann die Selbsteinschätzung der Probanden in Kombination mit den Ergebnissen des FLQA-wk bei längerer Behandlung mit dem Prüfpräparat als ein Anstieg der Lebensqualität interpretiert werden. Die Zufriedenheit wurde in den letzten beiden Visiten sogar besser bewertet als in der Kontrollgruppe und unterstreicht die allgemeine Tendenz einer Besserung der Lebensqualität. Ferner decken die verschiedenen Einzelaspekte zur Messung der Zufriedenheit im Fragebogen diverse Lebensbereiche ab (Freizeitaktivitäten, Freundeskreis, körperliches Befinden, Leistungsfähigkeit, Gesundheit allgemein, behandelnden Ärzte, Zustand der Wunde) und repräsentieren somit ein erhöhtes Wohlbefinden im Alltag am Ende der klinischen Studie. Außerdem fanden sich analog positive Auswirkungen auf das Sozialleben und die allgemeine einschränkende Lebenssituation durch regelmäßige Wundpflege und Behandlung mit dem Wundspray. Es ist anzunehmen, dass die optimierte Wundversorgung

generell im Rahmen der klinischen Studie und den dazugehörigen engmaschigen Visiten über 56 Tage Auswirkungen auf die am Studienende verbesserte Lebensqualität haben, da ein neues Medizinprodukt und die Teilnahme an einer klinischen Prüfung trotz eventuell bestehender Skepsis Aussicht auf Heilung verspricht. Dies kann gerade bei chronischen Wunden hoffnungsvoll für den Patienten sein und könnte Einfluss auf die Besserung dieser Therapieposten zum Ende der Studie haben. Gleichzeitig kommt es im Rahmen eines Studiensettings in der Befragungssituation oftmals zu sozial erwünschtem Antwortverhalten und damit Beeinflussung der Messergebnisse. Dies gilt gerade bei den Ergebnissen der letzten Visiten zu berücksichtigen. So fällt bei der separaten Betrachtung der fragebogenspezifischen Kriterien auf, dass die Bewertung der alltäglichen Tätigkeiten und körperlichen Beschwerden sich zwar grundsätzlich während der Behandlung bessern, die Standardtherapie aber grundsätzlich deutlich bessere Patientenbewertungen erhalten hat. Inwieweit es sich um einen Messfehler durch sozial erwünschtes Antworten handelt kann jedoch nicht mehr nachvollzogen werden. Nicht außer Acht genommen werden darf ebenfalls die zufällige Tatsache, dass Probanden der Standardgruppe bereits vor Beginn der Studie über eine bessere Lebensqualität verfügten. Dennoch lässt sich anhand der Ergebnisse zur Lebensqualität ableiten, dass die Standardbehandlung mit einem hydroaktiven Schaumverband zum jetzigen Zeitpunkt deutlich positivere Auswirkungen auf die physische Gesundheit, das geistige und soziale Wohlbefinden, die körperliche Einsatzfähigkeit und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung zu haben scheint, weshalb sie bei der Auswahl der geeigneten Wundtherapie vor allem bei starkem Krankheitsgefühl und Lebenseinschränkungen vom behandelnden Arzt bedacht werden sollte. Um eine bessere Entwicklung der Lebensqualität und den dafür benötigten Behandlungszeitraum durch das Prüfpräparat zu erhalten, sollte bei Bedarf eine weitere Studie angelegt werden mit dem Primärzielkriterium der Lebensqualität.

Unsere Ergebnisse konnten ebenfalls erste Postulate der Auswirkungen eines Chitosan-haltigen Wundsprays auf den therapeutischen Nutzen aus Patientensicht aufstellen. So ergab sich insgesamt ein Nutzen für den Patienten durch die Behandlung mit QURACTIV® DERM. Der Gesamtscore ist im Verlauf der Visiten minimal angestiegen, wobei der Patientenanteil für welche die Behandlung einen relevanten Nutzen hatte über die Zeit abgenommen hat. Daraus lässt sich schließen, dass die vor Beginn der Behandlung definierten Therapieziele zu einem geringen Teil durch die Therapie mit QURACTIV® DERM Wundspray realisiert wurden, ein kleiner Anteil der Patienten dagegen keine Verbesserung vermerken konnte. Es

zeigte sich eine nur leichte und somit nicht relevante Abweichung zur Vergleichsgruppe. Beide Therapieformen scheinen somit in gleicher Weise hilfreich für den Nutzen aus Patientensicht zu sein.

Dass die Patientensicht verlässlich Rückschlüsse auf den therapeutischen Nutzen und damit Erfolg einer Therapie geben kann, ist bekannt und somit ist die Erhebung des PBI im Rahmen der klinischen Studie von besonderer Bedeutung. Auch Herberger et al. (2011) wählten das Messinstrument für die Untersuchung des studienspezifischen patientenrelevanten Nutzens. In unserer Studie wird das Ausmaß des PBI insbesondere bei der getrennten Auswertung beider Fragebögen deutlich. So fand sich zu allen Zeitpunkten in beiden Therapiegruppen als wichtigste Zielsetzung der Behandlung „...an der Wunde/den Wunden geheilt zu sein“, gefolgt von „...ein normales Alltagsleben führen zu können“. Hier spiegelt sich die bereits mehrfach erwähnte Dominanz des wundspezifischen Leidensdrucks im Alltag wieder und gleichzeitig zeichnet sich die hohe Erwartungshaltung gegenüber der Therapie mit QURACTIV® DERM als auch Standardtherapie ab. Diese Aussage wird dadurch unterstrichen, dass vor allem in der Gruppe des Prüfpräparats alle Parameter, welche stellvertretend für eine körperliche Beeinträchtigung durch die Wunde standen, von den Patienten vorrangig mit erhöhter Wichtigkeit bewertet worden sind und das Vertrauen in die Therapie einen größeren Stellenwert einnahm. Die Randomisierung in die Verumgruppe mit der Testung eines neuen Medizinprodukts, fest terminierten Visiten und festgelegtem Behandlungsschema kann vor allem bei Patienten mit starken Beeinträchtigungen im Alltag und starkem Krankheitsgefühl die Therapieeinstellung und Erwartungshaltung positiv beeinflussen. So zeigte auch die Interpretation der Resultate zur Erreichbarkeit der ursprünglichen Zielsetzung, dass das Vertrauen in die Therapie und somit erhofften positiven Heilungsverlauf von stärkstem Nutzen in beiden Therapiegruppen war. Unwichtig scheint hingegen die Rückkehr in ein normales Berufsleben für die Patienten. Da sich der Großteil der Probanden im Pensionsalter befindet, ist dieses Ergebnis jedoch nicht verwunderlich. Der Vergleich beider Fragebögen zeigt weiter, dass die initial von stärkster Wichtigkeit betonten Therapieziele trotz fast wöchentlicher Visiten und einem vertrauensvollen Patienten-Therapie-Verhältnis nicht erreicht worden sind, wobei wie bereits erwähnt, der Beobachtungszeitraum für einen gänzlichen Wundverschluss und somit erfolgsversprechender Therapie zu kurz gewählt wurden.

In der Literatur gibt es aktuell keine Studie, welche die Lebensqualität und den Nutzen aus Patientensicht unter einer Chitosan-haltigen Wundtherapie untersucht, da Chitosan in der Wundbehandlung einen untergeordneten Stellenwert einnimmt. Diese Studie zur Verträglichkeit, Wirksamkeit und patientenseitigem Nutzen eines Chitosan-haltigen Wundsprays bei UCV postuliert erste Resultate bezüglich dieser für die Patienten relevanten wichtigen Messwerte.

Insgesamt zeigt das Wundspray eine zur Standardtherapie vergleichbare Behandlung bei UCV. Um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, welche gegebenenfalls eine stärkere Divergenz zwischen beiden Therapiegruppen beleuchten würden, wäre es sinnvoll eine ausgedehntere Studie mit längerem Behandlungszeitraum und höherer Fallzahl durchzuführen.

#### **4.1. Methodenkritik**

Das kontrolliert-randomisierte Studiendesign verspricht generell wissenschaftliche Objektivität. Eine Verblindung der Studie wäre zur Reduzierung von Informations- und Beurteilungsbias zusätzlich vorteilhaft gewesen, war jedoch aufgrund der offensichtlichen verschiedenen Applikationsformen in Form von Spray (Verumgruppe) und hydroaktivem Schaumverband (Standardgruppe) nicht möglich und es wurde stattdessen auf eine Datenauswertung durch einen verblindeten Auswerter zurückgegriffen.

Die Studienteilnehmer wurden zunächst im CWC und seinen kooperierenden Wundzentren rekrutiert. Allerdings erfüllte nicht jeder Patient die Einschlusskriterien und Voraussetzungen für die Zufallsverteilung in einen der drei Untersuchungsarme, so dass sich die Datenerhebung von initial angedachten acht Monaten auf insgesamt 2,5 Jahre verzögerte und ein Anschluss zwei weiterer Studienzentren in Berlin und Freiburg erfolgte. Außerdem kam es wegen einer weißlichen Ausflockung in einigen Sprayflaschen zu einem Rückruf der Chargennummern und einer kurzzeitigen Unterbrechung der Studie, was den gesamten Erhebungszeitraum ebenfalls verlängerte, die Eigenschaften der Sprühflasche aber optimierte (Änderung des Sprühkopfs durch ein spezielles keimtötendes Pumpkopf-System). Eine frühzeitige Ausweitung der teilnehmenden Zentren könnte bei zukünftigen vergleichbaren Studienprojekten die Datenerhebung jedoch beschleunigen.

Der relativ kurze Behandlungszeitraum von ca. 28 Tagen und einer Follow-up-Visite nach 56 Tagen erlaubte es zuverlässig valide Daten über die Primärzielkriterien zu erzielen, konnte aber keine endgültigen Aussagen über die Langzeitwirkung der Chitosan-haltigen Wundauflage treffen. Aus diesem Grund lassen die Resultate der Nebenzielkriterien (Lebensqualität, Patientendefinierter Nutzen und Schmerz) nur eine allgemeine Tendenz erkennen, zeigen aber keine eindeutigen Belege.

Einen weiteren Kritikpunkt stellt die Abhängigkeit des Behandlungserfolgs von der ordnungsgemäßen und sachgerechten Applikation des Wundsprays dar. Proband und Pflegepersonal wurden zwar informiert und geschult, die Einhaltung der genauen Anwendung des Produkts konnte trotz Wunddokumentation nicht mit voller Gewissheit nachgeprüft werden.

## 5. Zusammenfassung

Die Wundheilung ist ein komplexer Prozess, der von einer Reihe von Faktoren beeinträchtigt werden kann und abhängig ist. Trotz evidenzbasierter Wundbehandlung und Wundpflege gelingt es oft nicht alle Wunden zur Abheilung zu bringen und es kommt gerade bei multimorbiden Patienten zu chronischen Wunden. In einigen Publikationen konnte gezeigt werden, dass Chitosan eine geeignete bioaktive Substanz für eine neue Generation von Wundauflagen ist. Zielsetzung dieser Arbeit war die klinische Untersuchung des Chitosan-haltigen Wundsprays QURACTIV® DERM bei UCV. Es sollte geprüft werden, ob sich der gewünschte therapeutische Effekt zeigt, welche Nebenwirkungen auftreten und ob der Patient von der Behandlung mit QURACTIV® DERM Wundspray einen profitablen Nutzen hat. Die Studie entstand im Rahmen eines ersten Evidenzfindungsprozesses und diente dazu, primär Daten zur klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie erste Hinweise auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, den patientendefinierten Nutzen und das Schmerzempfinden zu generieren.

Zur Klärung dieser Fragestellung wurden 40 Patienten mit Ulcus cruris venosum in zwei Untersuchungsgruppen randomisiert und über einen Zeitraum von 56 Tagen in insgesamt 5 Visiten beobachtet. Die Kontrollgruppe erhielt eine Therapie mit einem hydroaktiven Schaumverband, der einer modernen Wundversorgung entspricht und einen breiten Einsatz findet. In jeder Visite erfolgte die Datenerhebung mit Hilfe von zwei Dokumentationsbögen jeweils für Arzt und Patient einschließlich Fotodokumentation und Planimetrie. Die Bögen enthielten alle zur Hypothesenprüfung benötigten validen Messinstrumente.

Im Ergebnis zeigte die Auswertung der klinischen Wirksamkeit in beiden Therapiegruppen Verbesserungen der Wundverhältnisse. Obwohl in der Behandlungsgruppe von QURACTIV® DERM ein stärkerer Anstieg des Globalen Wundscore gesehen wurde, konnte statistisch keine Signifikanz nachgewiesen werden. Eine gute klinische Verträglichkeit wurde von den Patienten bestätigt. In 9 Fällen kam es zu überwiegend als mild eingestuften unerwünschten Ereignissen und nur in einem Fall zu einem Abbruch der Therapie aufgrund einer Wundinfektion. Hinsichtlich der Nebenzielkriterien kam es zu einer Zunahme der Lebensqualität im Laufe der Visiten und einem deutlicheren Anstieg als in der Kontrollgruppe. Der Gesamtnutzen für den Patienten ist unter der Behandlung mit QURACTIV® DERM Wundspray geringfügig gestiegen. Auch für das Schmerzempfinden

vor, während und nach Applikation lässt sich eine tendenzielle Besserung im Studienverlauf ableiten, dennoch ist vergleichsweise die Standardtherapie mit weniger Schmerzen verbunden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Behandlung des UCV mit QURACTIV® DERM Wundspray mit einer erkennbaren Wirkung bei guter Verträglichkeit verbunden ist. Alle Kriterien waren mit den Resultaten der Standardbehandlung deskriptiv vergleichbar und zeigten positive Effekte auf die Verträglichkeit, Wirksamkeit und patientenseitigen Nutzen bei UCV hat. Zur differenzierten Beurteilung der Langzeitwirkung und Auswirkung auf Lebensqualität, Patientennutzen und Schmerzverhalten von QURACTIV® DERM gegenüber Standardtherapieverfahren, wären jedoch Studien mit größerer Fallzahl und ein längerer Behandlungszeitraum anzustreben.

## 6. Anhang

### Anhang 1: Positives Ethikvotum vom 22. Juni 2011

From: AEKHH Ethikkommission

To: 0061316176929

22/06/2011 10:57

#169 P.002/008



ETHIK-KOMMISSION DER  
ÄRZTEKAMMER  
HAMBURG  
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Ärztekammer Hamburg · Postfach 76 01 09 · 22051 Hamburg

Medoderm GmbH  
Frau Dr. Barwig  
Friedrich-König Str. 3  
55129 Mainz

22.06.2011

**Bearb.-Nr.:** PVMP3763

**Studientitel:** Untersuchung zur Verträglichkeit, Wirksamkeit, Nutzen und Anwendungseigenschaften von QiGel® Wundspray

**Prüfplan-Nr.:** QiGel-WS-01

**Meldungs-Nr.:** 00006666

Sehr geehrte Frau Dr. Barwig,

über Ihr oben bezeichnetes, zur zustimmenden Bewertung vorgelegtes Projekt hat die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg als federführende Kommission in ihrer Sitzung am 05.04.2011 ausführlich beraten. Auf der Grundlage der vom Sponsor mit Datum vom 12.03.2011, 01.04.2011, 17.05.2011 und 21.06.2011 (Email) eingereichten Unterlagen erteilt die Ethik-Kommission ihre zustimmende Bewertung zur Durchführung der klinischen Prüfung in der in Anhang I aufgeführten Prüfstelle.

**Begründung:**

Versagensgründe gemäß § 22 Abs. 3 Nr. 1 bis 3 des Medizinproduktegesetzes liegen nicht vor.

Die Kommission bittet jedoch um Mitteilung des genauen Studienstarts.

- 2 -

Bankverbindung  
Deutsche Apoth u. Ärztebank, BLZ 300 606 01, Konto-Nr 000 1346 113  
BIC: DAAEED33, IBAN: DE71 3006 0601 0001 3461 13

Humboldtstraße 67a · 22083 Hamburg  
Telefon 040/20 22 99-240 Fax 040/20 22 99-410  
ethik@aekhh.de · www.aerztekammer-hamburg.de  
Geschäftsführung: Dr. Silke Schrum

## Anhang 2: Patienteninformation



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Zentrum für  
Psychosoziale Medizin

Prof. Dr. Dieter Naber  
Ärztlicher Leiter

Institut für Versorgungsforschung in der  
Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP)  
Prof. Dr. Matthias Augustin  
Direktor  
Facharzt für Dermatologie und  
Venerologie, Allergologie

Martinstraße 52, 20246 Hamburg  
Telefon: (040) 7410-55428 Fax -55348  
m.augustin@uke.de | [www.uke.de](http://www.uke.de)  
Hotline: 0173-8021384

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Prof. Dr. M. Augustin | Institut für Versorgungsforschung  
in der Dermatologie und bei Pflegeberufen | Gebäude W36 | Martinstraße 52 | 20246 Hamburg

### Sektionen

CeDeF - Dermatologische Forschung  
CVdem - Versorgungsforschung in der  
Dermatologie  
CVcare - Versorgungsforschung bei  
Pflegeberufen

### Klinische Bereiche

Studienambulanzen für Wunden,  
Psoriasis, Neurodermitis  
Dermatologische Privatsprechstunde  
CWC-Comprehensive Wound Center

QiGel-WS-01

### Klinisch randomisierte Studie zur Untersuchung zur Verträglichkeit, Wirksamkeit, Nutzen und Anwendungseigenschaften von QiGel® Wundspray

#### Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt hat Sie angesprochen und um Ihre Teilnahme an dieser ersten klinischen Studie zur Behandlung von Wunden mit chitosanhaltigen Wundauflagen gebeten.

Chitosan ist ein Naturstoff, das aus dem Chitin von Krabbenschalen gewonnen wird. Chitosanhaltige Wundauflagen zeichnen sich durch ihre einzigartigen physikalischen und bioaktiven Eigenschaften des Chitosans aus. Das positiv geladene Polysaccharid ist biokompatibel, nicht allergen, wirkt antibakteriell und wundheilungsfördernd. Es konnte gezeigt werden, dass Chitosan in allen Phasen der Wundheilung unterstützend wirkt. So zeigt es während der Entzündungsphase blutungsstillende Eigenschaften, stimuliert das Immunsystem und die Einwanderung von Immunzellen in das betroffene Gewebe und wirkt somit Entzündungen entgegen. Des Weiteren ist Chitosan ein Stoff, der die Gefäßneubildung, die Reorganisation der extrazellulären Matrix und Bildung des Granulationsgewebes fördert.

**Zielsetzung:** Ziel der Untersuchung ist die Erhebung der Wirksamkeit, der Verträglichkeit, dem patientenseitigen Nutzen und der Handhabung von chitosanhaltigen Wundauflagen. Teilnehmen können Patienten mit chronischen Wunden. Um zu sicheren Aussagen zu kommen, ist es notwendig, dass sich möglichst alle angesprochenen Patienten an der Studie beteiligen. Deshalb bitten wir auch Sie um Ihre Mitarbeit.

**Ablauf der Studie:** 40 Patienten desselben Wundtyps werden in die Studie aufgenommen. Nach dem Zufallsprinzip werden Sie einer Behandlungsgruppe zugeteilt. Die eine Behandlungsgruppe wird mit der chitosanhaltigen Wundaufgabe QiGel® Wundspray behandelt und die andere mit einer Standardtherapie, die dem Wundzustand angepasst ist. Durch diese zufällige Zuteilung in die jeweilige Behandlungsgruppe entsteht Ihnen bei Versorgung Ihrer Wunde kein Nachteil. Ein persönlicher Vorteil für Sie besteht darin, dass Sie bei der Therapie Ihrer Erkrankung laufend fachärztlich begleitet werden.

Es sollen Daten über den Therapieverlauf gesammelt und ausgewertet werden. Die Teilnahme bedeutet für Sie, dass Sie heute sowie nachfolgend zu vier weiteren Zeitpunkten (nach 1, 2, 4 und nach 8 Wochen), sogenannten Studienvisiten, bei uns in der Studienambulanz für Wunden (Comprehensive Wound Center, Prof. Augustin) behandelt und untersucht werden. Es wird der Wundzustand beurteilt, sie werden zu Schmerzen befragt, die Wunde wird fotografiert und gemäß der Studientherapie behandelt. Weiterhin wird überprüft, ob unerwünschte Ereignisse wie eine Verschlechterung der Wunde eingetreten sind und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen ergriffen. Sie werden gebeten, den Fragebogen zu Ihrer

Version 3, 28.08.2011

1

## Anhang 3: Patienteneinwilligung



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Zentrum für  
Psychosoziale Medizin

Prof. Dr. Dieter Naber  
Ärztlicher Leiter

Institut für Versorgungsforschung in der  
Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP)  
Prof. Dr. Matthias Augustin  
Direktor  
Facharzt für Dermatologie und  
Venerologie, Allergologie

Martinstraße 52, 20246 Hamburg  
Telefon: (040) 74 10-55428 Fax -55348  
m.augustin@uke.de | [www.uke.de](http://www.uke.de)  
Hotline: 0173-8021384

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Prof. Dr. M. Augustin | Institut für Versorgungsforschung  
in der Dermatologie und bei Pflegeberufen | Gebäude W36 | Martinstraße 52 | 20246 Hamburg

### Sektionen

CeDeF - Dermatologische Forschung  
CVderm - Versorgungsforschung in der  
Dermatologie  
CVcare - Versorgungsforschung bei  
Pflegeberufen

### Klinische Bereiche

Studienambulanzen für Wunden,  
Psoriasis, Neurodermitis  
Dermatologische Privatsprechstunde  
CWC-Comprehensive Wound Center

QiGel-WS-01

**Klinisch randomisierte Studie zur Untersuchung zur Verträglichkeit,  
Wirksamkeit, Nutzen und Anwendungseigenschaften von QiGel® Wundspray**

### Patienteneinwilligung

#### 1. Einverständniserklärung des Patienten zur Teilnahme an der Studie

Ich habe die Patienteninformationen zur Studie „QiGel® Wundspray - Klinisch randomisierte Studie Untersuchung zur Verträglichkeit, Wirksamkeit, Nutzen und Anwendungseigenschaften“ verstanden und bin mit der Studienteilnahme sowie der pseudonymisierten Auswertung meiner Daten einverstanden.

Eine Kopie dieser Einverständniserklärung verbleibt bei mir.

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Straße, Hausnummer: \_\_\_\_\_

PLZ, Ort \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Name des Patienten  
(in Blockbuchstaben)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum, Unterschrift  
des Patienten

\_\_\_\_\_  
Name des Arztes  
(in Blockbuchstaben)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum, Unterschrift  
des Arztes

## Anhang 4: Informationsblatt für den Pflegedienst

### CVderm – Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie

Förderprojekt der DDG und des BVDD  
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Augustin  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52, 20246 Hamburg  
Tel. 040-42803-5428, Fax -5348  
m.augustin@derma.de

Zertifiziert nach   
DIN EN ISO 9001:2000

### Information für den ambulanten Pflegedienst

zur klinischen Prüfung:

### eine randomisierte Studie zur Behandlung von chronischen Wunden, Ulcus cruris und diabetischen Wunden mit QiGel® Wundspray im Vergleich zur Standardbehandlung als Kontrolle

---

Lieber Pflegedienst,

unser/e gemeinsamer Patient/in :.....

Wurde heute von uns in die o.g. Studie eingeschlossen.  
Die gesamte Studiendauer beträgt 56 Tage und beinhaltet 5 Visiten.  
Wobei die ersten 4 Visiten wöchentlich stattfinden und die 5. Visite 4 Wochen nach  
Visite 4. Die Visiten finden in unserem Zentrum statt. Jedoch werden zusätzliche  
Verbandwechsel je nach Exsudatmenge und Wundzustand notwendig sein. Damit  
der Patient einen höchstmöglichen Nutzen von dieser Studie hat, bitten wir Sie die  
Verbandswechsel wie angegeben durchzuführen.

- Der Patient wurde in die Verumgruppe randomisiert:

Die Wundaufgabe wird direkt auf die Wunde aufgebracht, in Form eines Sprühfilms.  
Der Film wirkt 90 Sekunden ein, bevor ein Verband darüber aufgebracht wird.  
Darüber wird je nach Exsudatmenge und Anforderung der Wunde ein Verband  
(vorzugsweise Mepithel oder Mepilex; ausgeschlossen: Collagen- und  
Alginatprodukte sowie silberhaltige Produkte) mit Saugkompressen aufgebracht.

- Der Patient wurde in die Kontrollgruppe randomisiert:

Die Wundaufgabe wird direkt auf die Wunde aufgebracht, je nach Exsudatmenge ein  
Verband (vorzugsweise Mepithel oder Mepilex; ausgeschlossen: Collagen- und  
Alginatprodukte sowie silberhaltige Produkte) mit Saugkompressen aufgebracht

**Erforderlicher Nutzung eines anderen Sekundärverbandes bitte Begründung:**

.....

**Bei Rückfragen, Rufen Sie gerne unsere  
24 Stunden Studienhotline unter 0173-9021984 an.**

## Anhang 5:

Studie: QiGel® Wundspray

Zentrum Nr.: 1      Hauptprüfer: Prof. Dr. Augustin



### Training der ambulanten Dienste - Wundauflage QiGel® Wundspray

Datum des Trainings	Name der Pflegeeinrichtung	Name des trainierten Mitarbeiters	Unterschrift Mitarbeiter	Übergabe Anleitung Wundauflage	Unterschrift Trainer
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	

Seite \_\_\_\_ von \_\_\_\_

## Anhang 6: Patientenfragebogen

QiGel-WS-01 Visite 1 – Einschluss Patientenbogen ID:

### I. Allgemeine Angaben

Datum des Ausfüllens:

1. Geburtsjahr:

2. Geschlecht:  männlich  weiblich

3. Bitte geben Sie die **PLZ Ihres Wohnortes** an:

4.1. Sind Sie **berufstätig**?  ja  nein

**Wenn ja:**

- Vollzeit (35 Stunden oder mehr)
- Teilzeit oder stundenweise
- Beurlaubung (Erziehungsurlaub o.ä.)
- Auszubildender, Umschüler

**Wenn nein:**

- Rentner/ Pensionär
- Hausmann/ Hausfrau
- Schüler/in/ Student/in
- erwerbslos
- aus anderen Gründen nicht erwerbstätig

4.2. Wie oft sind Sie innerhalb der **letzten 12 Monate arbeitsunfähig** gewesen?

nein  ja, für  Tage

4.3. Sind Sie zu diesem **Zeitpunkt arbeitsunfähig**?

nein  ja, seit  Tagen

5. Wie ist Ihr **Familienstand**?

6. **Leben Sie alleine?**  ja  nein, mit  weiteren Personen im Haushalt

7. Welcher ist Ihr **höchster Schulabschluss**?

- |   |  |
|---|--|
| <input type="radio"/> ohne Schulabschluss                 | <input type="radio"/> Fachhochschulreife                 |
| <input type="radio"/> Hauptschulabschluss                 | <input type="radio"/> Allgemeine Hochschulreife (Abitur) |
| <input type="radio"/> Realschulabschluss (Mittlere Reife) | <input type="radio"/> anderer Schulabschluss             |
|   | _____ (bitte angeben)                                    |

8. Wie sind Sie **krankenversichert**?

- gesetzlich krankenversichert ohne Zusatzversicherung
- gesetzlich krankenversichert mit stationärer Zusatzversicherung
- ausschließlich privat krankenversichert
- nicht krankenversichert
- Berufsgenossenschaft
- anders krankenversichert \_\_\_\_\_ (Versicherungsart bitte angeben)

## II. Wichtigkeit von Behandlungszielen (PBI)

Mit den folgenden Fragen möchten wir erfahren, wie wichtig Ihnen persönlich die unten genannten Ziele bei der aktuellen Behandlung Ihrer Wunde sind.

Bitte kreuzen Sie zu jeder der folgenden Aussagen an, wie wichtig Ihnen dieses Behandlungsziel ist. Falls eine Aussage auf Sie nicht zutrifft, z.B. weil Sie keine Schmerzen haben, kreuzen Sie bitte „*betrifft mich nicht*“ an.

Wie wichtig ist es für Sie, durch die Behandlung...		gar nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr	<i>betrifft mich nicht</i>
1	...schmerzfrei zu sein	<input type="radio"/>					
2	...keinen Ausfluss an der Wunde zu haben	<input type="radio"/>					
3	...keinen unangenehmen Geruch an der Wunde zu haben	<input type="radio"/>					
4	...an der Wunde / den Wunden geheilt zu sein	<input type="radio"/>					
5	...besser schlafen zu können	<input type="radio"/>					
6	...weniger niedergeschlagen zu sein	<input type="radio"/>					
7	...an Lebensfreude zu gewinnen	<input type="radio"/>					
8	...keine Furcht vor einem Fortschreiten der Krankheit zu haben	<input type="radio"/>					
9	...ein normales Alltagsleben führen zu können	<input type="radio"/>					
10	...im Alltag leistungsfähiger zu sein	<input type="radio"/>					
11	...Ihre Angehörigen und Freunde weniger zu belasten	<input type="radio"/>					
12	...normalen Freizeitaktivitäten nachgehen zu können	<input type="radio"/>					
13	...ein normales Berufsleben führen zu können	<input type="radio"/>					
14	...mehr Kontakte mit anderen Menschen haben zu können	<input type="radio"/>					
15	...sich mehr zeigen zu mögen	<input type="radio"/>					
16	...in der Partnerschaft weniger belastet zu sein	<input type="radio"/>					
17	...weniger auf Arzt- und Klinikbesuche angewiesen zu sein	<input type="radio"/>					
18	...weniger Zeitaufwand mit der täglichen Behandlung zu haben	<input type="radio"/>					
19	...weniger eigene Behandlungskosten zu haben	<input type="radio"/>					
20	...weniger Nebenwirkungen zu haben	<input type="radio"/>					
21	...eine klare Diagnose und Therapie zu finden	<input type="radio"/>					
22	...Vertrauen in die Therapie zu haben	<input type="radio"/>					

Bitte überprüfen Sie noch einmal, ob Sie zu jeder Aussage genau ein Kreuz gesetzt haben.

### III. Lebensqualität

Dieser Fragebogen dient der Beschreibung Ihrer Lebensqualität mit Ihrer Wunde. Er bezieht sich auf verschiedene Lebensbereiche.

Bitte beantworten Sie die Fragen sorgfältig, aber spontan. Alle Angaben werden streng vertraulich behandelt und anonym ausgewertet.

Hinweis zum Ausfüllen: Bitte pro Zeile jeweils ein Kreuz setzen.

#### 1. Körperliche Beschwerden

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihrem körperlichen Wohlbefinden.

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das zutreffende Kästchen an.

**Wie oft** verspürten Sie in der **vergangenen Woche...**

		nie	selten	manchmal	häufig	immer
1	Schmerzgefühl an Ihrer Wunde	<input type="radio"/>				
2	Schlafstörungen	<input type="radio"/>				
3	Juckreiz der Wunde	<input type="radio"/>				
4	Wundausfluss	<input type="radio"/>				
5	Kopfschmerzen	<input type="radio"/>				
6	Zittrigkeit	<input type="radio"/>				
7	Brennen der Wunde	<input type="radio"/>				

#### 2. Alltagsleben

In den folgenden Fragen geht es darum, wie Sie im täglichen Leben mit Ihrer Wunde zurechtkommen.

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile an, welche Aussage in der **vergangenen Woche** auf Sie zutraf:

		gar nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr
1	Es fiel mir schwer, Besorgungen und Einkäufe zu machen.	<input type="radio"/>				
2	Es fiel mir schwer, mich körperlich anzustrengen.	<input type="radio"/>				
3	Im Laufe des Tages verschlechtert sich der Zustand meiner Wunde bei der Arbeit/im Haushalt.	<input type="radio"/>				
4	Meine Freizeitaktivitäten waren durch die Erkrankung eingeschränkt.	<input type="radio"/>				
5	Das Treppensteigen bereitet mir Mühe.	<input type="radio"/>				
6	Die Wunde stellt für mich eine finanzielle Belastung dar.	<input type="radio"/>				

**3. Sozialleben**

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihrer Beziehung zu anderen Menschen.

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das zutreffende Kästchen an.

**Wie sehr** haben Sie in der **vergangenen Woche...**

		gar nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr
1	Unternehmungen mit anderen eingeschränkt	<input type="radio"/>				
2	sich abhängig von der Hilfe anderer gefühlt	<input type="radio"/>				
3	sich von anderen Menschen zurückgezogen	<input type="radio"/>				

**4. Psychisches Befinden**

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihrem psychischen Befinden.

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das zutreffende Kästchen an.

**Wie oft** verspürten Sie in der **vergangenen Woche...**

		nie	selten	manchmal	häufig	immer
1	Gefühle von Ärger und Wut	<input type="radio"/>				
2	Niedergeschlagenheit	<input type="radio"/>				
3	Sorgen wegen der Wunde	<input type="radio"/>				
4	Kraft	<input type="radio"/>				
5	Erschöpfung	<input type="radio"/>				
6	Aktivität und Elan	<input type="radio"/>				
7	Müdigkeit	<input type="radio"/>				
8	Gelassenheit	<input type="radio"/>				

**5. Therapie**

Wie haben Sie in der **vergangenen Woche** die **Behandlung** der Wunde erlebt?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das zutreffende Kästchen an

		gar nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr
1	Die Behandlung stellt für mich eine Belastung dar.	<input type="radio"/>				
2	Die Behandlung ist für mich mit einem großen Zeitaufwand verbunden.	<input type="radio"/>				
3	Bei der Behandlung benötige ich fremde Hilfe.	<input type="radio"/>				
4	Die Wundbehandlung beeinträchtigt mich bei der Verrichtung meiner Aufgaben im Beruf oder im Haushalt.	<input type="radio"/>				
5	Die Wundbehandlung beeinträchtigt meine Freizeitaktivitäten.	<input type="radio"/>				
		Keine Zeit	unter 10 Min	11-30 Min	31-60 Min	über 60 Min
6	Für die Wundbehandlung benötige ich <b>täglich insgesamt</b>	<input type="radio"/>				

**5.1 Wenn Sie fremde Hilfe benötigen, von wem erhalten Sie diese?**

<input type="radio"/> Angehörige <input type="radio"/> Pflegedienst <input type="radio"/> Pflegeheim <input type="radio"/> behandelnder Arzt <input type="radio"/> Sonstige _____ (Bitte Berufsgruppe nennen)
---

**5.2 Welche Ärzte** haben Sie in den letzten zwei Wochen **wegen Ihrer Wunde aufgesucht?**  
**Wenn „Andere“**, bitte benennen Sie die Fachrichtung.

	Gar nicht	1 - 2 mal	3 - 5 mal	6 - 10 mal	über 10 mal
Hausarzt	<input type="radio"/>				
Chirurg	<input type="radio"/>				
Hautarzt	<input type="radio"/>				
Internist	<input type="radio"/>				
Pflegedienst	<input type="radio"/>				
Andere	<input type="radio"/>				

### 6. Zufriedenheit

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihrer Zufriedenheit in verschiedenen Bereichen.

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das zutreffende Kästchen an.

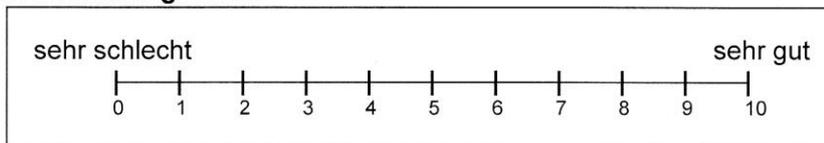
Wie **sehr** zufrieden waren Sie in der **vergangenen Woche** mit...

		gar nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr
1	Ihren Freizeitaktivitäten	<input type="radio"/>				
2	Ihrem Freundeskreis	<input type="radio"/>				
3	dem körperlichen Befinden	<input type="radio"/>				
4	Ihrer Leistungsfähigkeit	<input type="radio"/>				
5	Ihrer Gesundheit allgemein	<input type="radio"/>				
6	Ihren behandelnden Ärzten	<input type="radio"/>				
7	dem Zustand Ihrer Wunde	<input type="radio"/>				

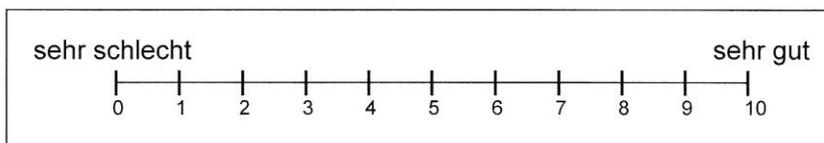
### 7. Gesundheitszustand

Wie würden Sie Ihren **Gesundheitszustand** in der **vergangenen Woche** beurteilen?  
Bitte auf der Skala von 0 - 10 ankreuzen, was für Sie zutrifft.

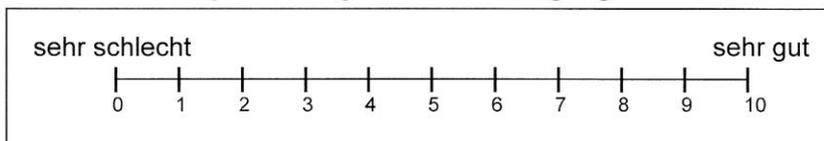
**Gesundheitszustand allgemein:**



**Hinsichtlich der Wunde:**



Wie würden Sie Ihre **Lebensqualität** insgesamt in der **vergangenen Woche** beurteilen?



#### IV. Gesundheitsfragebogen (EQ-5D)

Bitte geben Sie an, welche Aussagen **Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben**, indem Sie ein Kreuz (x) in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

<b>Beweglichkeit/Mobilität</b>	
Ich habe keine Probleme herumzugehen	<input type="radio"/>
Ich habe einige Probleme herumzugehen	<input type="radio"/>
Ich bin ans Bett gebunden	<input type="radio"/>
<b>Für sich selbst sorgen</b>	
Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen	<input type="radio"/>
Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen	<input type="radio"/>
Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen	<input type="radio"/>
<b>Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)</b>	
Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	<input type="radio"/>
Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	<input type="radio"/>
Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	<input type="radio"/>
<b>Schmerzen/Körperliche Beschwerden</b>	
Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden	<input type="radio"/>
Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden	<input type="radio"/>
Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden	<input type="radio"/>
<b>Angst/Niedergeschlagenheit</b>	
Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert	<input type="radio"/>
Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert	<input type="radio"/>
Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert	<input type="radio"/>

Verglichen mit meinem **allgemeinen Gesundheitszustand** während der vergangenen 12 Monate ist **mein heutiger Gesundheitszustand...**

- |  |
|--|
| <input type="radio"/> besser<br><input type="radio"/> im Großen und Ganzen etwa gleich<br><input type="radio"/> schlechter |
|--|

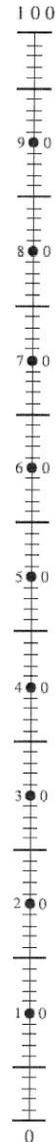
### Heutiger Gesundheitszustand

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine **Skala** gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der **beste denkbare Gesundheitszustand ist mit einer „100“ gekennzeichnet, der schlechteste mit „0“**.

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist.

**Ihr heutiger  
Gesundheitszustand**

Bester  
denkbarer  
Gesundheitszustand



Schlechtester  
denkbarer  
Gesundheitszustand

**Die heutige Befragung ist hiermit beendet. Vielen herzlichen Dank!**

# Anhang 7: Arztfragebogen

QiGel-WS-01 Arzt-Fragebogen Visite 1

ID:

## I. Allgemeine Angaben

Datum der Visite:

--	--	--	--	--	--	--	--

1. Geburtsjahr:

--	--	--	--	--

2. Geschlecht:

männlich  weiblich

3. Größe (cm):

--	--	--	--

4. Gewicht (kg):

--	--	--	--

## 5. Einschlusskriterien

Einschlusskriterien		ja	nein
Alter	> 18 Jahre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einverständnis	Der Patient hat sein Einverständnis schriftlich erteilt.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eignung	Der Patient ist körperlich, mental und psychisch in der Lage an der Studie teilzunehmen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	KEINE Thrombophlebitis, Maligne Neoplasie im Bereich der Wunde ODER behandlungsbedürftige Wundinfektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Der Patient befindet sich nicht in einer Schwangerschaft oder Stillzeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Wichtig:** Der Patient kann nur in das Register eingeschlossen werden, wenn alle Einschlusskriterien vorliegen.

## II. Anamnese

1. Anzahl der Wunden?

--	--	--

2. Welche Wundart wird therapiert?

Ulcus cruris venosum  Ulcus cruris arteriosum  Ulcus cruris mixtum  Diabetische Wunde

3. Wie lange besteht die Zielwunde:

Wenn mehrere Wunden behandelt werden, bitte für das Register nur EINE Wunde auswählen.

Angabe in:  Tagen  Wochen  
 Monaten  Jahren

4. Begleiterkrankungen

4.1 Liegen Begleiterkrankungen vor?

ja  keine

Wenn ja, bitte die entsprechenden Felder der folgenden Tabellen zu Begleiterkrankungen I und II ausfüllen.

4.2 Begleiterkrankungen I bei Ulcus cruris (ABPI bitte immer ausfüllen)

Knöchel-Arm-Index (ABPI)			<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="radio"/> nicht zutreffend <input type="radio"/> nicht messbar	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="radio"/> nicht zutreffend <input type="radio"/> nicht messbar
	Liegt aktuell vor	Wird aktuell behandelt	Wenn vorliegt... links		rechts	
Arterielle Verschlusskrankheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Stadium (n. Fontaine) <sup>1</sup> <input type="radio"/> I <input type="radio"/> IIa <input type="radio"/> IIb <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV	<input type="radio"/> nicht zutreffend <input type="radio"/> nicht messbar	Stadium (n. Fontaine) <sup>1</sup> <input type="radio"/> I <input type="radio"/> IIa <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV	<input type="radio"/> nicht zutreffend <input type="radio"/> nicht messbar
CVI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Grad (n. Widmer) <sup>2</sup> <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> IIIa <input type="radio"/> IIIb	<input type="radio"/> nicht zutreffend <input type="radio"/> nicht messbar	Grad (n. Widmer) <sup>2</sup> <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> IIIa <input type="radio"/> IIIb	<input type="radio"/> nicht zutreffend <input type="radio"/> nicht messbar
Lip-/Lymphödem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> nicht zutreffend <input type="radio"/> nicht messbar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> nicht zutreffend <input type="radio"/> nicht messbar

<sup>1</sup> (I=Asymptomatische Verengung; IIa=Schmerzfreie Gehstrecke >200m; IIb=Schmerzfreie Gehstrecke <200m; III=Ruhschmerzen; IV=Nekrose, Gangrän)

<sup>2</sup> (I=Reversible Ödeme, Corona phlebectatica, perimalleoläre KÖlbchenvenen, II=Persistierende Ödeme, Hämösiderose und Purpura der Haut im Unterschenkelbereich, Dermatosklerose und Lipodermatosklerose, Atrophie blanche, Stauungsekzem, IIIa=Zusätzlich abgeheiltes Ulcus cruris; IIIb=Zusätzlich florides Ulcus cruris)

**4.3 Begleiterkrankungen II**

	Liegt aktuell vor	Wird medikamentös behandelt
<b>Kardinale Herzerkrankungen</b>		
Essentielle Hypertonie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Koronare Herzkrankheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Stoffwechselstörungen</b>		
Diabetes mellitus Typ 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diabetes mellitus Typ 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Hyperurikämie</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Lipidstoffwechselstörungen</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Infektionskrankheiten</b>		
Tuberkulose – welche ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alte Tuberkulose ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hepatitis -bitte einkreisen: A–B–C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
HIV - welches Stadium ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sonst. ....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sonst. ....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Lebererkrankungen</b>		
Leberzirrhose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Steatosis hepatis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chron. Leberschaden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Magen-Darm-Erkrankungen</b>		
Gastritis/Ulcusleiden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sonst. ....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Nierenerkrankungen</b>		
Niereninsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sonst. ....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Pulmonale Erkrankungen</b>		
Asthma bronchiale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chronische Bronchitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sonst. ....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Liegt aktuell vor	Wird medikamentös behandelt
<b>Rheumatische und immunologische Erkrankungen</b>		
Rheumatoide Arthritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sonst. ....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Psychische und Suchterkrankungen</b>		
Depression	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Raucher	<input type="radio"/>	
Ex-Raucher	<input type="radio"/>	
Alkoholabusus	<input type="radio"/>	
Andere Drogen	<input type="radio"/>	
Sonst. ....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Neurologische Erkrankungen</b>		
Multiple Sklerose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Polyneuropathie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sonst. ....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Tumoren, maligne (welche ?)</b>		
.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Dermatologisch-allergologische Erkrankungen</b>		
Rhinitis allergica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kontaktexzem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atopisches Ekzem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sonst. ....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Sonstige Erkrankungen</b>		
.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**5. Aktuelle Medikamentenanamnese der Zielwunde**

	ja	nein
Schmerztherapie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antibiotikatherapie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immunsuppressiva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antikoagulantien	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**6. Aktuelle unterstützende Versorgung der Zielwunde**

	ja	nein
Adäquate Schuhversorgung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Podologie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lymphologie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Physiotherapie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kompression	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### III. Aktuelle Therapie der Zielwunde

1. Gruppe:  Verum (weiter bei 2.1)  Kontrolle (weiter bei 2.2)

#### 2. Behandlungsphase (Tag 1-28)

##### 2.1 Verumgruppe:

Welche Therapie wird heute durchgeführt?

QiGel® Wundspray

##### 2.1.2 Welche Wundauflage wird angewendet?

Mepitel®  
 Mepilex®  
 Andere (bitte begründen): \_\_\_\_\_

##### 2.1.3 In welcher Form wird QiGel® Wundspray angewendet?

Anwendungshäufigkeit:	Temperatur des Sprays:
<input type="checkbox"/> täglich	<input type="checkbox"/> Kühlschrank
<input type="checkbox"/> alle _____ Tage	<input type="checkbox"/> Raumtemperatur
	<input type="checkbox"/> Körpertemperatur

##### 2.2 Kontrollgruppe:

Welche Wundauflage wird angewendet?

Mepitel®  
 Mepilex®  
 Andere (bitte begründen): \_\_\_\_\_

Wie oft wird der Verband gewechselt?

Anwendungshäufigkeit:  
 täglich  
 alle \_\_\_\_\_ Tage

**3. Zielsetzung der heute begonnenen Therapie?** (Mehrfachnennungen möglich)

<input type="checkbox"/> Beschleunigter Wundschluss	<input type="checkbox"/> Wundbettkonditionierung für die Defektdeckung
<input type="checkbox"/> Vermeidung von Wundinfektion	<input type="checkbox"/> Verbesserte Wundreinigung
<input type="checkbox"/> Exsudatmanagement	<input type="checkbox"/> Wundschutz
<input type="checkbox"/> Volumen-/Flächenreduktion	<input type="checkbox"/> Geringere Narbenbildung
<input type="checkbox"/> Reduktion von Wundödemen	<input type="checkbox"/> Förderung von Granulation und Epithelisierung
<input type="checkbox"/> Förderung der Angiogenese	<input type="checkbox"/> Schmerzreduktion
<input type="checkbox"/> Geruchsminimierung	<input type="checkbox"/> Geruchsbindung

**4. Wird die Therapie ambulant oder stationär durchgeführt?**

<input type="checkbox"/> ambulant	<input type="checkbox"/> stationär	<input type="checkbox"/> teilstationär
-----------------------------------	------------------------------------	--

**IV. Zuletzt angewendete Therapie der Zielwunde**

**1. Welche Therapie wurde bei der Zielwunde zuletzt angewendet?**

(Mehrfachnennungen möglich)

<input type="checkbox"/> Trocken-/Salbenverband <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> Hydroaktiver Verband <sup>4</sup>	<input type="checkbox"/> Sonst.: .....
<input type="checkbox"/> Lokale Unterdrucktherapie	<input type="checkbox"/> Elektrostimulation	

**1.1 Welche Wundauflage wurde beim Trocken-/Salbenverband angewendet?**

<input type="checkbox"/> Kompresse
<input type="checkbox"/> Fettgaze
<input type="checkbox"/> Wunddistanzgitter

**1.2 Welche Wundauflage wurde beim hydroaktiven Verband angewendet?**

<input type="checkbox"/> Schaum
<input type="checkbox"/> Folie
<input type="checkbox"/> Hydrokolloid
<input type="checkbox"/> Alginat
<input type="checkbox"/> Hydrogel
<input type="checkbox"/> Sonst.: .....

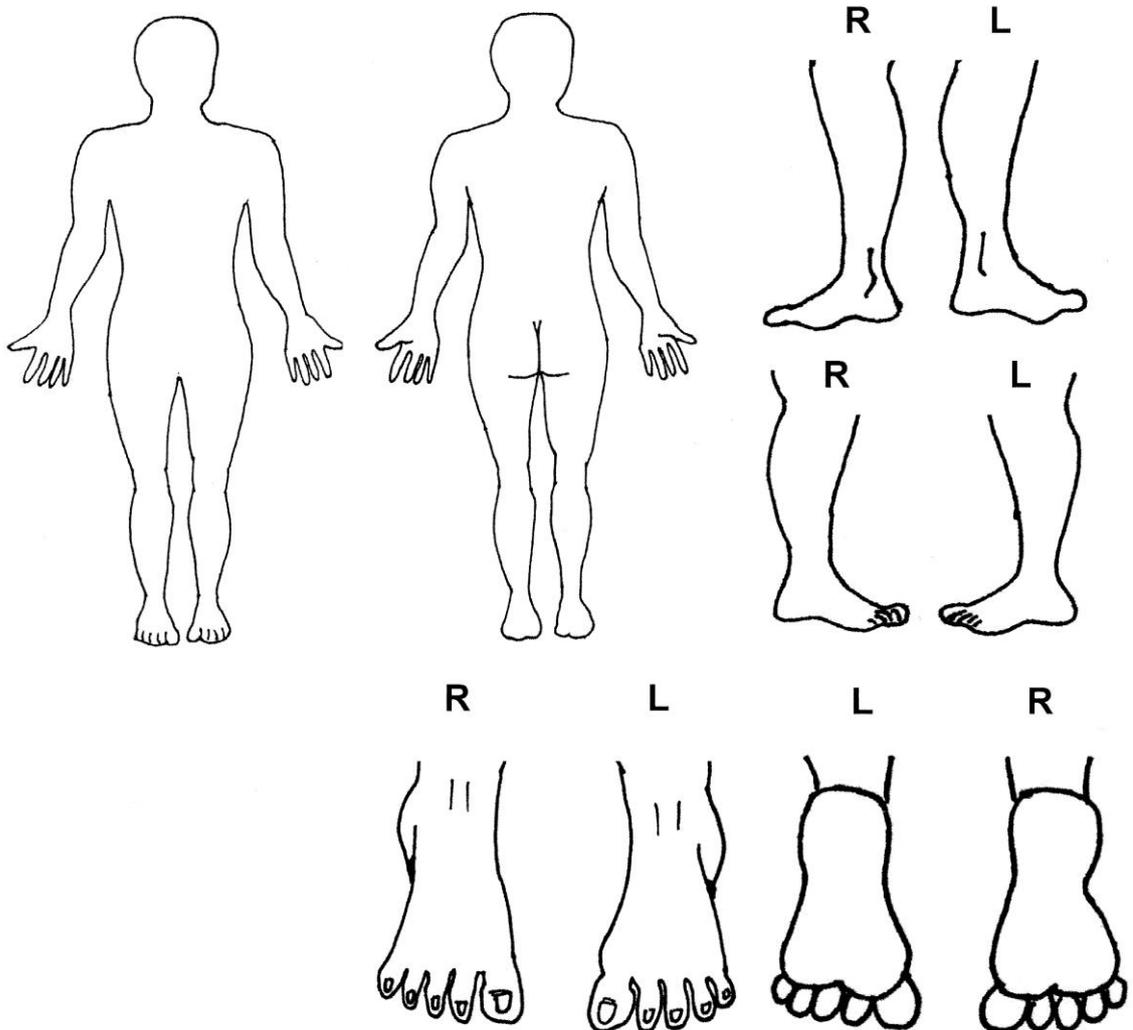
<sup>3</sup> Kompressen, Fettgaze mit/ohne Salbe

<sup>4</sup> Schaum, Folien, Hydrokolloide, Alginate, Silikone, etc.

**V. Aktueller Befund der Zielwunde**

**1. Wundlokalisation der Zielwunde**

Wenn mehrere Wunden mit behandelt werden, bitte für das Register nur EINE Wunde angeben.



**2. Schweregrad beim diab. Fuß (n. Wagner-Armstrong)**

Wagner-Grad Armstrongstadium	0	1	2	3	4	5
A	Keine Läsion, ggf. Fußdeformation oder Zellulitis	Oberflächliche Wunde (Ulceration)	Tiefes Ulkus bis zur Gelenkkapsel, zu Sehnen oder Knochen	Tiefes Ulkus mit Abszedierung, Osteomyelitis, Infektion der Gelenkkapsel	Begrenzte Nekrose im Vorfuß- oder Fersenbereich	Nekrosen des gesamten Fußes
B + Infektion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C + Ischämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D + Infektion + Ischämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**3. Beschreibung des aktuellen Zustands der Zielwunde:**

Bitte nach Wundreinigung ermitteln

4.1. Wundlänge (cm):

4.2. Wundbreite (cm):

4.3. Wundtiefe (cm):

4.5. Wundfläche (cm<sup>2</sup>):

**4. Wundrand** (Mehrfachnennungen möglich)

<input type="checkbox"/> reizlos	<input type="checkbox"/> gerötet	<input type="checkbox"/> ödematös
<input type="checkbox"/> livide	<input type="checkbox"/> nekrotisch	<input type="checkbox"/> hyperkeratotisch
<input type="checkbox"/> ephithelisiert	<input type="checkbox"/> mazeriert	<input type="checkbox"/> unterminiert

**5. Wundumgebung** (Mehrfachnennungen möglich)

<input type="checkbox"/> reizlos	<input type="checkbox"/> gerötet	<input type="checkbox"/> ödematös	<input type="checkbox"/> mazeriert
<input type="checkbox"/> feucht	<input type="checkbox"/> schuppig	<input type="checkbox"/> erosiv	

**6. Taschenbildung**  keine  vorhanden, mit max. Sondierungstiefe von \_\_\_\_\_ (cm)

**7. Wundgeruch**  keiner  vorhanden

**8. Exsudat**

<b>Menge</b>			
<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> wenig	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> stark
<b>Beschaffenheit</b> (Mehrfachnennungen möglich)			
<input type="checkbox"/> serös	<input type="checkbox"/> blutig	<input type="checkbox"/> gelblich	<input type="checkbox"/> grünlich

**9. Wundgrund** (Mehrfachnennungen möglich)

<input type="checkbox"/> Sehne	<input type="checkbox"/> Knochen	<input type="checkbox"/> Faszie	<input type="checkbox"/> Muskel	<input type="checkbox"/> Fettgewebe	<input type="checkbox"/> Dermis
--------------------------------	----------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------

**10. Wundbelag**

<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> Nekrose	<input type="checkbox"/> Fibrin	<input type="checkbox"/> Nekrose und Fibrin
-------------------------------	----------------------------------	---------------------------------	---

**11. Granulation und Epithelisierung**

%	Granulation	Epithelisierung
0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
bis 25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
bis 50	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
bis 75	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
bis 100	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## 7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ag	Silber
ANOVA	Analysis of variance
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRF	Case Report Form
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
CWC	Comprehensive Wound Center, Hamburg-Eppendorf
DGfW	Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung
DNQP	Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege
EQ-5D	Euro-QoL-Fragebogen, Gesundheitsfragebogen
FLQA-wk	Freiburg Life Quality Assessment-Wunden, Kurzfassung
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschusses
ID	Identifikationsnummer
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 beta
IL-8	Interleukin-8
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IZKS	Interdisziplinäre Zentrum Klinische Studien
ITT	Intention-to-treat
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
LOCF	Last Observation Carried Forward
MW	Mittelwert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBI	Patient Benefit Index
PBI-w	Patient Benefit Index für chronische Wunden
PBN	Patient Need Questionnaire
PBQ	Patient Benefit Questionnaire
PDGF	Platelet-derived growth factor
PGE-2	Prostaglandin E2
PNQ	Patient Need Questionnaire
QoL	Quality of life
SD	Standardabweichung

SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
Tab.	Tabelle
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
TNF- $\beta$	Tumornekrosefaktor-beta
u.a.	und andere
UCV	Ulcus cruris venosum
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF-A	Vascular endothelial growth factor A
V1	Visite 1
V2	Visite 2
V3	Visite 3
V4	Visite 4
V5	Visite 5
Vgl.	Vergleich
ZnO	Zinkoxid

## 8. Literaturverzeichnis

**Alberts B, Johnson A, Walter P, Lewis J, Raff M, Roberts K (2008)** Molecular biology of the cell. 5 Aufl. Taylor & Francis. London.

**Allan CA, Hadwiger LE (1979)** The fungicidal effect of chitosan on fungi of varying cell wall composition. *Experimental Mycology*. 3(3): 285–287.

**Alsarra I (2009)** Chitosan topical gel formulation in the management of burn wounds. *Int J Biol Macromol*. 45(1): 16.

**Altmeyer P (2013)** Enzyklopädie Dermatologie: Ulcus cruris. [Online] Available at: [http://win2079.informatik.uni-wuerzburg.de/login/n/h/4083\\_1.htm](http://win2079.informatik.uni-wuerzburg.de/login/n/h/4083_1.htm) [Zugriff am 9 Sept 2013].

**Andres Y, Giraud L, Gerente C, Le Cloirec P (2007)** Antibacterial effects of chitosan powder: mechanism of action. *Environ Technol*. Dec, 28(12):1357-63.

**AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Deutschland), DGP (2008)** Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Phlebologie: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des UCV.

**AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Deutschland) (2010)** Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des UCV.

**Aranaz I, Mengibar M, Harris R, Panos I, Miralles B, Acosta N, Galed G, Heras A (2009)** Functional characterization of chitin and chitosan. *Curr Chem Biol*. 3: 203.

**Augustin M, Brocatti LK, Rustenbach SJ, Schäfer I, Herberger K (2012)** Cost-of-illness of leg ulcers in the community. *Int Wound J*. Oct 1.

**Augustin M, Herberger K, Rustenbach SJ, Schäfer I, Zschocke I, Blome C (2010)** Quality of life evaluation in wounds: validation of the Freiburg Life Quality Assessment-wound module, a disease specific instrument. *Int Wound J*. 7(6):493-501.

**Augustin M, Radtke MA, Zschocke I, Blome C, Behechtnejad J, Schäfer I, Reusch M, Mielke V, Rustenbach SJ (2009)** The patient benefit index: a novel approach in patient-defined outcomes measurement for skin diseases. *Arch Dermatol Res*. 301(8):561-71.

**Battegay EJ, Rupp J, Iruela-Arispe L, Sage EH, Pech M (1994)** PDGF-BB modulates endothelial proliferation and angiogenesis in vitro via PDGF beta-receptors. *J Cell Biol*. 125(4):917-28.

**Benabid R, Wartelle J, Malleret L, Guyot N, Gangloff S, Lebargy F, Belaaouaj A (2012)** Neutrophil elastase modulates cytokine expression: contribution to host defense against *Pseudomonas aeruginosa*-induced pneumonia. *J Biol Chem*. 287(42):34883-94.

**Beyer C, Distler JH (2013)** Tyrosine kinase signaling in fibrotic disorders: Translation of basic research to human disease. *Biochim Biophys Acta*. 1823(7):897-904.

**Boateng SY, Hartman TJ, Ahluwalia N, Vidula H, Desai TA, Russell B (2003)** Inhibition of fibroblast proliferation in cardiac myocyte cultures by surface microtopography. *Am J Physiol Cell Physiol.* 285(1):C171-82.

**Braun-Falco O, Korting HC (1986)** Normal pH value of human skin. *Hautarzt.* 37(3):126-9.

**Bromen K, Pannier-Fischer F, Stang A, Rabe E, Bock E, Jöckel KH (2004)** Lassen sich geschlechtsspezifische Unterschiede bei Venenerkrankungen durch Schwangerschaften und Hormoneinnahme erklären? *Gesundheitswesen.* 66:170-174.

**Bumgardner JD, Wiser R, Gerard PD, Bergin P, Chestnutt B, Marin M, Ramsey V, Elder SH, Gilbert JA (2003)** Chitosan: Potential use as bioactive coating for orthopaedic and craniofacial/dental implants. *J Biomater Sci Polymer Edn.* 14(5):423-438.

**Chandy T, Sharma CP (1990)** Chitosan-as a biomaterial. *Biomater Artif Cells Artif Organs.* 18(1):1-24.

**Chen RN, Wang GM, Chen CH, Ho HO, Sheu MT (2006)** Development of N, O-(caboyomethyl)chitosan/collagen matrixes as a wound dressing. *Biomacromolecules.* 7(4):410-8.

**Decker EM, von Ohle C, Weiger R, Wiech I, Brex M (2005)** A synergistic chlorhexidine/chitosan combination for improved antiplaque strategies. *J Periodont Res.* 40(5):373-377.

**Denkbaş EB, Oztürk E, Ozdemir N, Keçeci K, Agalar C (2004)** Norfloxacin-loaded chitosan sponges as wound dressing material. *J Biomater Appl.* 18(4):291-303.

**Dissemond J, Körber A, Grabbe S (2006)** Differential diagnoses in leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges.* 4(8):627-34.

**Eiden CA, Jewell CA, Wightman JP (1980)** Interaction of lead and chromium with chitin and chitosan. *J Appl Polym Sci.* 8(25):1587-1599.

**Fujiwara M, Hayashi Y, Ohara N (2004)** Inhibitory effect of water-soluble chitosan on growth of *Streptococcus mutans*. *Microbiologica.* 27(1):83-86.

**Gillitzer R (2002)** Modernes Wundmanagement. *Hautarzt.* 53:130-147.

**Goodsell D (2002)** The molecular perspective: VEGF and angiogenesis. *Oncologist.* 7:569.  
Graf von der Schulenburg JM, C. C. G. W. U. A., 1998. Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. *Z.f. Gesundheitswiss.,* Band 1, pp. 3-20.

**Green J, Jester R (2010)** Health-related quality of life and chronic venous leg ulceration: Part 2. *Br J Community Nurs.* 15(3):S4-6, S8, S10.

**Hänsel R, Sticher O (2010)** *Pharmakognosie - Phytopharmazie.* Heidelberg. Springer. 9. Aufl.

**Herberger K, Franzke N, Blome C, Kirsten N, Augustin M (2011)** Efficacy, Tolerability and Patient Benefit of Ultrasound-Assisted Wound Treatment versus Surgical Debridement: A randomized Clinical Study. *Dermatology*. 222(3):244-249.

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

**Hong HJ, Jin SE, Park JS, Ahn WS, Kim CK (2008)** Accelerated wound healing by smad3 antisense oligonucleotides-impregnated chitosan/alginate polyelectrolyte complex. *Biomaterials*. 29(36):4831-7.

**Hopman WM, Buchanan M, Van Den Kerkhof RN (2013)** Pain and health-related quality of life in people with chronic leg ulcers. *Chronic Dis Inj Can*. 33(3):167-74.

**Howling GI, Dettmar PW, Goddard PA, Hampson FC, Dornish M, Wood EJ (2001)** The effect of chitin and chitosan on the proliferation of human skin fibroblasts and keratinocytes in vitro. *Biomaterials*. 22(22):2959-66.

**Ikinci G, Senel S, Akincibay H, Kaş S, Erciş S, Wilson CG, Hincal AA (2002)** Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Int J Pharm*. 235(1-2):121-127.

**Illum L (1998)** Chitosan and it's use as pharmaceutical excipient. *Pharm Res*. 15(9):1326-1331.

**Janke D (2005)** Chitodent. Die Zahnpasta mit Wirkstoffen aus dem Meer.. [Online] Available at: <http://www.chitodent.de/pages/de/chitodent.php?lang=DE> [Zugriff am 23 Juni 2013].

**Jayakumar R, Prabakaran M, Sudheesh Kumar PT, Nair SV, Tamura H (2011)** Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnol Adv*. 29(3):322-37.

**Kahle B, Hermanns HJ, Gallenkemper G (2011)** Evidence-Based Treatment of Chronic Leg Ulcers. *Dtsch. Ärztebl. Int*. 108(14):231-7.

**Keong LC, Halim AS (2009)** In vitro models in biocompatibility assessment for biomedical-grade chitosan derivatives in wound management. *Int J Mol Sci*. 10(3):1300-13.

**Kim SK, Rajapakse N (2005)** Enzymatic production and biological activities of chitosan oligosaccharides (COS): a review. *Carbohydrate Polym*. 62(4): 357.

**Kirchmayer A (2001)** Chitin-Chitosan. Vom Stoff der Panzer zum Stoff der Zukunft. [Online] Available at: <http://www.pinoe-hl.ac.at/arge/ahsch-alt/pdf/Chitin.pdf> [Zugriff am 23 Juni 2013].

**Kordestani S, Shahrezaee M, Tahmasebi MN, Hajimahmodi H, Haji Ghasemali D, Abyaneh MS (2008)** A randomised controlled trial on the effectiveness of an advanced wound dressing used in Iran. *J Wound care*, 17(7):323.

**Lamalice L, Le Boeuf F, Huot J (2007)** Endothelial cell migration during angiogenesis. *Circ Res.* 100(6):782-94.

**Lee DW, Lim H, Chong HN, Shim WS (2009)** Advances in chitosan material and its hybrid derivatives: a review. *Open Biomater J.* 1:10-20.

**Li LH, Deng JC, Deng HR, Liu ZL, Li XL (2010)** Preparation, characterization and antimicrobial activities of chitosan/Ag/ZnO blend films. *Chem Eng J.* 160(1):378-82.

**Li P, Poon YF, Li W, Zhu HY, Yeap SH, Cao Y, Qi X, Zhou C, Lamrani M, Beuerman RW, Kang ET, Mu Y, Li CM, Chang MW, Leong SS, Chan-Park MB (2011)** A polycationic antimicrobial and biocompatible hydrogel with microbe membrane suctioning ability. *Nat Mater.* 10(2):149-56.

**Lindholm C, Bjellerup M, Christensen OB, Zederfeldt B (1993)** Quality of life in chronic leg ulcer patients. An assessment according to the Nottingham Health Profile. *Acta Derm Venereol.* 73: 440-443.

**Liu H, Du Y, Wang X, Sun L (2004)** Chitosan kills bacteria through cell membrane damage. *Int J Food Microbiol.* 95(2):147-55.

**Mahida YR (2000)** The key role of macrophages in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 6(1): 21-33.

**Mallick S, Sharma S, Banerjee M, Ghosh SS, Chattopadhyay A, Paul A (2012)** Iodine-stabilized Cu nanoparticle chitosan composite for antibacterial applications. *ACS Appl Mater Interfaces.* 4(3): 1313-23.

**Mattioli-Belmonte M, Gigante A, Muzzarelli RA, Politano R, De Benedittis A, Specchia N, Buffa A, Biagini G, Greco F (1999)** N,N-dicarboxymethyl chitosan as delivery agent for bone morphogenetic protein in the repair of articular cartilage. *Med Biol Eng Comput.* 37(1):130-4.

**Mekkes JR, Oots MA, Van Der Wal AC, Bos JD (2003)** Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol.* 148(3): 388-401.

**Mori T, Murakami M, Okumura M, Kadosawa T, Uede T, Fujinaga T (2005)** Mechanism of macrophage activation by chitin derivatives. *J Vet Med Sci.* 67(1): 51-6.

**Mori T, Okumura M, Matsuura M, Ueno K, Tokura S, Okamoto Y, Minami S, Fujinaga T (1997)** Effects of chitin and its derivatives on the proliferation and cytokine production of fibroblasts in vitro. *Biomaterials.* Jul;18(13):947-51.

**Muzzarelli R, Biagini G, Pugnaroni A, Filippini O, Baldassarre V, Castaldini C, Rizzoli C (1989)** Reconstruction of parodontal tissue with chitosan. *Biomaterials.* 10(9):598-603.

**Muzzarelli R (2009)** Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. *Carbohydr Polym.* 76(2):167-82.

**Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Carpentier P, Comerota A, Delis C, Eklof B, Fassiadis N, Georgiou N, Geroulakos G, Hoffmann U, Jantet G, Jawien A, Kakkos S, Kalodiki E, Labropoulos N, Neglen P, Pappas P, Partsch H, Perrin M, Rabe E, Ramelet AA, Vayssaira M, Ioannidou E, Taft A (2008)** Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 27(1):1-59.

**Okamoto Y, Kawakamia K, Miyatakea K, Morimotob M, Shigemasab Y, Minamia S (2002)** Analgesic effects of chitin and chitosan. *Carbohydrate Polymers.* 49(3):249-252.

**O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC (2012)** Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 11:CD000265.

**Palfreyman SJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA (2006)** Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 19(3):CD001103.

**Park PJ, Je JY , Jung WK, Ahn CB, Kim SK (2004)** Anticoagulant activity of heterochitosans and their oligosaccharide sulfates. *Eur Food Res Tech.* 219(5):529.

**Philipps T, Stanton B, Provan A, Lew R (1994)** A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social and psychologic implications. *J Am Acad Dermatol.* 31: 49-53.

**Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Gramates P, Deuel TF (1989)** Transforming growth factor beta reverses the glucocorticoid-induced wound-healing deficit in rats: possible regulation in macrophages by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86(7):2229-33.

**Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, Hertl M, Ruzicka T (2012)** Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Aufl. 6. Springer. Berlin, Heidelberg.

**Rabe E, Pannier-Fischer F, Schuldt K, Stang A, Poncar C, Wittenhorst M, Bock E, Weber S, Jöckel KH (2003)** Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie: Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie.* 32:1-14.

**Rabea EI, Badawy ME, Stevens CV, Smaghe G, Steurbaut W (2003)** Chitosan as antimicrobial agent: applications and mode of action. *Biomacromolecules.* 4(6):1457.

**Rafferty R, O'Brien FJ, Cryan SA (2013)** Chitosan for gene delivery and orthopedic tissue engineering applications. *Molecules.* 18(5):5611-47.

**Rao SB, Sharma CP (1997)** Use of chitosan as a biomaterial: studies on its safety and hemostatic potential. *J Biomed Mater Res.* 34(1):21-8.

**Rassner G (2009)** Dermatologie - Lehrbuch und Atlas. Aufl. 9. Urban & Fischer. München.

**Renner R, Gebhardt C, Simon JC, Seikowski K (2009)** Changes in quality of life for patients with chronic venous insufficiency, present or healed leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges.*7(11):953-61.

**Ribeiro MP, Espiga A, Silva D, Baptista P, Henriques J, Ferreira C, Silva JC, Borges JP, Pires E, Chaves P, Correia IJ (2009)** Development of a new chitosan hydrogel for wound dressing. *Wound Repair Regen.* 17(6):817-24.

**Robles, TF (2007)** Stress, social support, and delayed skin barrier recovery. *Psychosom Med.* 69(8):807-15.

**Rüttermann M1, Maier-Hasselmann A, Nink-Grebe B, Burckhardt (2013)** Local treatment of chronic wounds: in patients with peripheral vascular disease, chronic venous insufficiency, and diabetes. *Dtsch Arztebl Int.* 110(3):25-31.

**Sachlos E, Czernuszka JT (2003)** Making tissue engineering scaffolds work. Review on the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *Eur Cell Mater.* 5:29-39.

**Sandoval M, Alborno C, Muñoz S, Fica M, García-Huidobro I, Mertens R, Hasson A (2011)** Addition of chitosan may improve the treatment efficacy of triple bandage and compression in the treatment of venous leg ulcers. *J Drugs Dermatol.* 10(1):75-9.

**Santos TC, Marques AP, Silva SS, Oliveira JM, Mano JF, Castro AG, Reis AL (2007)** In vitro evaluation of the behavior of human polymorphonuclear neutrophils in direct contact with chitosan-based membranes. *J Biotechnol.* 132(2): 218-26.

**Shigemasa Y, Minami S (1995)** Applications of chitin and chitosan for biomaterials. *Biotech Genetic Eng Rev.* 13:383-420.

**Shiraishi S, Imai T, Otagiri M (1993)** Controlled release of indomethacin by chitosan-polyelectrolyte complex: optimization and in vivo/in vitro evaluation. *Journal of Controlled Release.* 25(3): 217–225.

**Smith PD, Ochsenbauer-Jambor C, Smythies LE (2005)** Intestinal macrophages: unique effector cells of the innate immune system. *Immunol Rev.* 206:149-59.

**Spech E (2003)** Lebensqualität bei Patienten mit chronisch venösen und arteriellen Ulcera cruris. *Medizinische Dissertation.* Universität Würzburg.

**Stone CA, Wright H, Clarke T, Powell R, Devaraj VS (2000)** Healing at skin graft donor sites dressed with chitosan. *Brithish Journal of Plastic Surgery.* 53:601-606.

**Sugano M, Watanabe S, Kishi A, Izume M, Ohtakara A (1988)** Hypocolesterolemic action of chitosan with different viscosity in rats. *Lipids.* 23(3):187-191.

**Tang H, Zhang P, Kieft TL, Ryan SJ, Baker SM, Wiesmann WP, Rogelj S (2010)** Antibacterial action of a novel functionalized chitosan-arginine against Gram-negative bacteria. *Acta Biomater.* 6(7):2562-71.

**Tarsi R, Muzzarelli RA, Guzmán CA, Pruzzo C (1997)** Inhibition of Streptococcus mutans adsorption to hydroxyapatite by low-molecular-weight Chitosans. *J Dent Res.* 76(2):665-672.

**Tharanatan RN (2003).** Biodegradable films and composite coatings- past, present and future. *Trends in Food and Science & Technology.* 14:71-78.

**Tiwari AK (2004).** Antioxidants: new generation therapeutic base for treatment of polygenic disorders. *Current Science.* 86(8):1092-1102.

**Uchida Y, Izume M, Ohtakara A (1989)** Preparation of chitosan oligomers with purified chitosanase and its application. *Chitin and chitosan,* 373-382.

**Ueno H, Mori T, Fujinaga T (2001)** Topical formulations and wound healing applications of chitosan. *Adv Drug Deliv Rev.* 52(2):105-15.

**Veves A, Sheehan P, Pham HT (2002)** A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg.* 137(7):822-7.

**Vicentini DS, Smania Jr A, Laranjeira MCM (2010)** Chitosan/poly (vinyl alcohol) films containing ZnO nanoparticles and plasticizers. *Mater Sci Eng.* C30:503-8.

**Widmer LK, Stählin HB (1978)** Periperal venous disorder. Prevalence and socio-medical importance. *Basel Study III.* Huber. Bern.

**Zhou Y, Yang D, Chen X, Xu Q, Lu F, Nie J (2008)** Electrospun water-soluble carboxyethyl chitosan/poly(vinyl alcohol) nanofibrous membrane as potential wound dressing for skin regeneration. *Biomacromolecules.* 9(1):349-54.

**Zschocke I, Bross F, Vanscheidt W, Augustin M (2002)** Quality of life in different stages of chronic venous insufficiency and leg ulcer. *Dermatol Psychosom.* 3: 126-131.

**Zschocke I, Hammelmann U, Augustin M (2005).** Therapeutischer Nutzen in der dermatologischen Behandlung. *Hautarzt.* 56:839-846.

## 9. Danksagung

Ich danke meinen Doktorvater, Prof. Dr. Matthias Augustin, der gezielt mit mir das Thema gesucht und mir Vertrauen geschenkt hat. Seine wissenschaftliche Arbeit ist für mich zum Anspruch und Ansporn für meine persönliche Entwicklung geworden. Ich danke auch Dr. Katharina Herberger, die mich sehr gut während der gesamten Zeit betreut hat und mir immer den richtigen Hinweis gegeben hat. Außerdem geht an dieser Stelle ein Dank an Dr. Anke Mayer für ihre zwischenzeitliche gute Betreuung. Natürlich danke ich auch all den Prüferinnen, allen voran Dr. Florian Beikert und Dr. Thomas Kornek sowie den Study nurses Kathrin Baade und Christin Seeger. Ich danke den wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen des *CVderm* für die statistische Auswertung der Daten. Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle auch Frau Susanne Lezius, die mich statistisch in vielen Beratungsstunden unterstützt hat. Vor allem möchte ich der Firma *Medoderm GmbH* danken und hier ganz besonders Thomas Freier, der sich viel Zeit genommen hat, um mir die Grundlagen und Hintergründe einer Chitosan-haltigen Wundtherapie zu erklären und sich sehr engagiert mit jeder meiner neuen Fragestellungen auseinander gesetzt hat.

Des Weiteren danke ich meinen Eltern. Ihnen verdanke ich dieses Studium und meine positive Lebenseinstellung – niemals an einer Situation zu zerbrechen, sondern an ihr zu wachsen, zu reifen und aus ihr zu lernen. Ich danke meinen Großeltern und meinem Bruder, weil sie genau wie meine Eltern in jeder meiner Lebensabschnitte an mich geglaubt und mich gestützt haben.

Ich danke auch all meinen Freunden, ganz besonders den Hamburgern: Annika, Friederike, Toni, Michael, Anja und meine Berliner Freundin Karolin. Sie alle waren gerade in der letzten Phase dieser Arbeit und gleichzeitig meiner letzten Zeit in Hamburg für mich da und haben sie unvergesslich werden lassen. Ich danke auch Simon, weil er da wo es am Schwersten war, zurückgekommen ist und mir die wertvollsten Hinweise beim Korrekturlesen gegeben hat. Ich danke meinen neuen Züricher Freunden Tanja, Stefano und Steffi, ohne die meine erste Arbeitsstelle als Assistenzärztin nur halb so schön gewesen wäre. Und zuletzt M, danke ich dir. In deinen 440 Seiten steht wofür.

## **10. Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## 11. Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'K. G. G. G.', written in a cursive style.