Hautarzt 2020 · 71:791–801

<https://doi.org/10.1007/s00105-020-04637-9>

Online publiziert: 7. Juli 2020

© Der/die Autor(en) 2020

Joachim Dissemond¹ · Matthias Augustin² · Michael Dietlein³ ·
Winfried Keuthage⁴ · Severin Lächli⁵ · Ralf Lobmann⁶ · Karl-Christian Münter⁷ ·
Markus Stücker⁸ · Jürg Traber⁹ · Wolfgang Vanscheidt¹⁰ · Robert Strohal¹¹

¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

² Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

³ Diabetesschwerpunktpraxis Dietlein, Stadtbergen, Deutschland

⁴ Schwerpunktpraxis Diabetes und Ernährungsmedizin, MedicalCenter am Clemenshospital, Münster, Deutschland

⁵ Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

⁶ Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Geriatrie, Klinikum Stuttgart – Krankenhaus Bad Cannstatt, Stuttgart, Deutschland

⁷ Gemeinschaftspraxis Bramfeld, Hamburg, Deutschland

⁸ Abteilung für Dermatologie und Venerologie, LKH Feldkirch, Akademisches Lehrspital, Feldkirch, Österreich

⁹ Abteilung für Dermatologie Venerologie und Allergologie am St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

¹⁰ Venenambulanz Bellevue, Kreuzlingen, Schweiz

¹¹ Dermatologische Gemeinschaftspraxis, Freiburg, Deutschland

Sucrose Octasulfat – Evidenz in der Behandlung chronischer Wunden

Als Grundlage für die optimale Behandlung von Patienten mit chronischen Wunden sind valide und aussagekräftige Informationen aus klinischen Studien unerlässlich. Aktuell verfügbar sind diesbezüglich jedoch nur wenige qualitativ aussagekräftige Daten mit guter Evidenz und Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag. Eine Ausnahme stellen die Studien zu der Behandlung chronischer Wunden mit TLC (Lipidkolloid-Technologie, „technology lipido-colloid“)-Sucrose Octasulfat dar. Trotz Vorliegen heterogener und oft multifaktorieller Krankheitsbilder bei chronischen Wunden konnten anhand mehrerer klinischer Studien Aussagen mit guter Evidenz für die Wirksamkeit von Wundauflagen mit TLC-Sucrose Octasulfat auf den Wundheilungsprozess getroffen werden. Dabei hat sich die Qualität der Datenlage im Laufe der Jahre kontinuierlich verbessert [1–6].

Sucrose Octasulfat

Eine positive Wirkung von Sucrose Octasulfat auf die Wundheilung wurde erstmalig in vitro an humanen Ösophagus-epithelzellen und isolierten Rattenmägen in den 1990er-Jahren nachgewiesen [7, 8]. Darauf folgende Versuche beispielsweise am Kaninchen-Augenmodell bestätigten die positiven Ergebnisse [9]. Nach weiterer Forschung wurde 2007 dann die erste Wundauflage mit Sucrose Octasulfat für die Behandlung chronischer Wunden auf dem deutschen Markt eingeführt. Kommerziell wird das Kaliumsalz von Sucrose Octasulfat in Wundauflagen unter dem Markennamen UrgoStart (TLC-NOSF, Fa. Urgo, Sulzbach, Deutschland) in verschiedenen Produkten vertrieben.

Sucrose Octasulfat kann aufgrund seiner speziellen Struktur Matrixmetalloproteinasen (MMP) binden und neutralisieren [10], was ein zentral wichtiger Aspekt für die Wundheilung ist. In den

vergangenen 20 Jahren rückten MMP zunehmend in den Fokus der Wundheilungsforschung, da mehrfach ein Zusammenhang zwischen MMP-Konzentrationen in Wunden und deren Chronifizierung aufgezeigt wurde [11–13]. Die wichtige Rolle der MMP für den zellulären Proteinhalt wurde erstmalig im Rahmen der Degradation extrazellulärer Matrixproteine (ECM) beschrieben ([11, 14]; **Abb. 1**). Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass sie auch in zahlreichen weiteren molekularen Abläufen der Wundheilung wie beispielsweise der Signaltransduktion oder der Angiogenese eine zentrale Bedeutung haben [11, 14, 15]. Es wurden deshalb von verschiedenen Firmen gezielt verschiedene Wundauflagen mit MMP-inhibierender Wirkung entwickelt. Hierzu zählen kollagenbasierte, Azetat-Kationen-haltige sowie Wundauflagen mit TLC-Sucrose Octasulfat [16, 17].

Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung der Bindung von Matrixmetalloproteinasen (grün) durch Sucrose Octasulfat (rot) in den Wundauflagen bei Applikation auf einer chronischen Wunde (Copyright Firma Urgo)

Abb. 2 ▲ Mediane prozentuale Wundflächenreduktion während 12-wöchiger Behandlung mit Sucrose Octasulfat im Vergleich zu einem Kontrollverband. (WHAT-Studie, mod. nach [6])

Rolle der Matrixmetalloproteinasen-Inhibition in der Behandlung chronischer Wunden

In der initialen inflammatorischen Phase der Wundheilung sind MMP insbesondere für den Abbau von zerstörtem Gewebe wichtig [13, 18]. In späteren Phasen erfolgt dann der Aufbau neuen Gewebes. Hierbei ist eine übermäßige Aktivität der MMP kontraproduktiv. Die Steuerung der MMP-Aktivität erfolgt im Verlauf der physiologischen Wundheilung durch „tissue inhibitors of metalloproteinases“ (TIMP). Diese TIMP sorgen dafür, dass MMP an der richtigen Stelle und Phase der Wundheilung wirken. Im

Fall chronischer Wunden ist jedoch dieses Gleichgewicht zwischen MMP- und TIMP-Konzentration oftmals gestört. Unerwünscht hohe MMP-Aktivität ist die Folge, wodurch der Wundheilungsprozess nur verzögert abläuft oder sogar unterbrochen wird [13, 19–21]. Dieser Aspekt konnte bereits für chronische Wunden unterschiedlicher Genese wissenschaftlich belegt werden [15, 22–25]. MMP-inhibierende Wundauflagen greifen an diesem wesentlichen Schritt in der Wundheilung ein; sie binden überschüssige MMP im Wundexsudat, sodass sich ein günstiges Verhältnis von MMP- und TIMP-Konzentration einstellen kann. Die MMP-inhibierenden Wundauflagen

können dabei entweder auf eine bestimmte Proteinase oder auch mehrere Proteinasen wirken [17, 26]. Häufig werden MMP-inhibierende Wundauflagen erst bei ansonsten therapierefraktären Wundheilungsverläufen eingesetzt; ein frühzeitiger Einsatz kann jedoch sinnvoll sein und frühzeitig die Wundheilung positiv beeinflussen ([2, 27]; ▶ Tab. 1).

Klinische Studien zu der Wirksamkeit von TLC-Sucrose Octasulfat auf die Heilung chronischer Wunden

Nachdem die Ergebnisse von In-vitro-Tests und ersten klinischen Untersuchungen eine MMP-inhibierende Wirkung von TLC-Sucrose Octasulfat belegten, wurden mehrere klinische Studien durchgeführt [5, 10]. Im Folgenden wird eine Übersicht zu den bislang zu TLC-Sucrose Octasulfat publizierten Studien in zeitlicher Abfolge dargestellt. Bei den RCTs waren die berichteten Nebenwirkungen in der Verum- vs. der Kontrollgruppe statistisch gleich verteilt.

WHAT-Studie

Schmutz et al. veröffentlichten 2008 die erste RCT zu dem Effekt von TLC-Sucrose Octasulfat auf die Wundheilung [6]. Diese Studie wurde in Großbritannien und Frankreich parallel mit 117 Patienten mit Ulcus cruris venosum (VLU) durchgeführt. Eine Patientengruppe ($n=57$) erhielt TLC-Sucrose Octasulfat, die Patienten der Vergleichsgruppe ($n=60$) einen Kollagenmatrixverband. Primärer Endpunkt der Studie war die Wundflächenreduktion zum Ende der 12-wöchigen Behandlung.

TLC-Sucrose Octasulfat war dem Vergleichspräparat im primären Endpunkt statistisch signifikant überlegen. Die mediane Wundflächenreduktion betrug 54,4% in der TLC-Sucrose Octasulfat-Gruppe gegenüber 12,9% in der Kontrollgruppe ($p=0,0286$; ▶ Abb. 2). Zudem traten Schmerzen und Infektionen im Vergleich zu der Kontrollgruppe weniger häufiger auf (5 vs. 18 Patienten).

Diese Studie entspricht einer Evidenzstufe I b. Die demografischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten

der beiden Gruppen waren sehr homogen und somit gut vergleichbar. Weiterhin wurden detaillierte Analysen zu unterschiedlichen Subgruppen durchgeführt und die statistische Aussagekraft überprüft. Da die Studie jedoch unverblindet durchgeführt worden war, liegt eine hohe Verzerrung der Daten vor. Ferner lassen diese Daten keinen Rückschluss darüber zu, ob TLC-Sucrose Octasulfat die Wundheilung generell beschleunigt. Eine Aussage konnte nur im Verhältnis zu dem Kontrollprodukt, nicht aber im Vergleich zu einer neutralen Wundauflage getroffen werden.

CHALLENGE-Studie

Die CHALLENGE-Studie wurde 2009 durchgeführt [1, 3, 4]. Diese multizentrische RCT (randomisierte kontrollierte Studie) wurde doppelblind in Frankreich durchgeführt, wodurch die neutrale Auswertung der Ergebnisse und ein geringes Verzerrungspotenzial gewährleistet waren. Studienziel war der Beweis der Wirksamkeit von TLC-Sucrose Octasulfat in der Behandlung von Patienten mit VLU. Insgesamt wurden 187 Patienten unter Kompressionstherapie entweder mit TLC-Sucrose Octasulfat oder einer identischen Wundauflage ohne Sucrose Octasulfat (93 vs. 94 Patienten) behandelt. Als primärer Endpunkt wurde die relative Wundflächenreduktion untersucht. Zudem wurden Daten zu der Lebensqualität und dem medizinökonomischen Nutzen erhoben.

Nach 8-wöchiger Behandlungsdauer zeigte sich eine signifikante Überlegenheit durch den Einsatz von TLC-Sucrose Octasulfat mit einer Wundflächenreduktion von 58,3 % vs. 31,6 % ohne Sucrose Octasulfat ($p = 0,002$; ■ Abb. 3). Ferner heilten die mit dem MMP-Inhibitor behandelten Wunden statistisch signifikant schneller ab als Wunden, die mit der identischen Wundauflage ohne MMP-inhibierende Wirkung behandelt wurden. Die mediane Heilungsrate betrug 10,83 mm²/Tag mit TLC-Sucrose Octasulfat gegenüber 5,15 mm²/Tag ohne Sucrose Octasulfat. Die Lebensqualität der Patienten in der TLC-Sucrose Octasulfat-Gruppe verbesserte sich im Vergleich zu der Kontrollgruppe statistisch

Hautarzt 2020 · 71:791–801 <https://doi.org/10.1007/s00105-020-04637-9>
© Der/die Autor(en) 2020

J. Dissemond · M. Augustin · M. Dietlein · W. Keuthage · S. Lächli · R. Lobmann · K.-C. Münter · M. Stücker · J. Traber · W. Vanscheidt · R. Strohal

Sucrose Octasulfat – Evidenz in der Behandlung chronischer Wunden

Zusammenfassung

Bei Patienten mit chronischen Wunden sollte neben einer ursächlichen Therapie auch immer eine Wundbehandlung erfolgen. Wiederholt wurde in diesem Kontext über die unzureichende Evidenz von Wundheilungsprodukten diskutiert. An dem Beispiel von TLC („technology lipido-colloid“) Sucrose Octasulfat wird in der vorliegenden Übersichtsarbeit gezeigt, dass auch in diesem Bereich eine aussagekräftige Datenlage mit guter Evidenz und Vergleichbarkeit vorliegt. Ein therapeutischer Ansatzpunkt, die Wundheilung zu fördern, ist die Hemmung von Matrixmetalloproteinasen beispielsweise durch Sucrose Octasulfat. Für Wundprodukte mit TLC-Sucrose Octasulfat wurden in den letzten Jahren mehrere, aufeinander aufbauende klinische Studien durchgeführt. Die WHAT-Studie war eine offene RCT (randomisierte kontrollierte Studie) mit 117 Patienten mit Ulcus cruris venosum. Bei der CHALLENGE-Studie handelte es sich um eine doppelblind durchgeführte RCT mit 187 Patienten mit Ulcus cruris venosum. Die

SPID-Studie war eine Pilotstudie mit 33 Patienten mit diabetischem Fußulkus (DFU). In 2 prospektiven, multizentrischen klinischen Pilotstudien NEREIDES und CASSIOPEE wurden insgesamt 88 Patienten mit Ulcera crurum in verschiedenen Heilungsphasen untersucht. In der REALITY-Studie erfolgte eine gepoolte Datenanalyse über 8 Anwenderbeobachtungen mit 10.220 Patienten mit chronischen Wunden unterschiedlicher Genese. In der doppelblinden, zweiarmligen EXPLORER-RCT wurden 240 Patienten mit neuroischämischen DFU erstmalig bis zur vollständigen Abheilung untersucht. In allen Studien konnte eine signifikante Förderung der Wundheilung durch den Einsatz von Wundheilungsprodukten mit TLC-Sucrose Octasulfat gezeigt werden.

Schlüsselwörter

Wundheilung · Evidenzbasierte Wundbehandlung · TLC-Sucrose Octasulfat · Nano-Oligosaccharid-Faktor · Wundheilungsprodukte

Sucrose octasulfate—evidence in the treatment of chronic wounds

Abstract

Patients with chronic wounds should receive wound treatment in addition to causative therapy. In this context, the lack of adequate evidence for wound healing products has been repeatedly discussed. Using the example of TLC-sucrose octasulfate (TLC: technology lipido-colloid), the present review shows that there is significant data with good evidence and comparability in this area. One therapeutic approach to promote wound healing is the inhibition of matrix-metalloproteinases, for example by sucrose octasulfate. For wound products containing TLC-sucrose octasulfate, several sequential clinical studies have been conducted in recent years. The WHAT study was an open randomized controlled trial (RCT) with 117 patients with venous leg ulcers (VLU). The CHALLENGE study was a double-blind RCT with 187 patients with VLU. The SPID study was a pilot study with 33 patients

with diabetic foot ulcers (DFU). The two prospective, multicenter clinical pilot studies NEREIDES and CASSIOPEE examined a total of 88 patients with VLU in different phases of healing. In the REALITY study, a pooled data analysis was performed on eight observational studies with 10,220 patients with chronic wounds of different genesis. In the double-blind, two-armed EXPLORER RCT, 240 patients with neuro-ischemic DFU were followed from first presentation until complete healing. In all studies, a significant promotion of wound healing could be shown by the use of wound healing products with TLC-sucrose octasulfate.

Keywords

Wound healing · Evidence-based wound care · TLC-sucrose octasulfate · Nano-oligosaccharide factor · Wound healing products

Tab. 1 Wundprodukte, bei denen der Hersteller eine MMP-modulierende Wirkung propagiert

Inhaltsstoff (Herstellerangaben)	Produktbeispiele
Kollagen	Suprasorb C (Lohmann & Rauscher, Neuwied, Deutschland), Nobacoll (Nobamed Paul Danz, Wetter, Deutschland)
55 % Kollagen und 45 % oxidierte regenerierte Cellulose (ORC)	Promogran (KCI, Neuss, Deutschland), Promogran Prisma (1 % Silber, KCI)
Stärkopolymer, Polyethylenglykol und Poloxamer	Cadesorb (Smith & Nephew, Hamburg, Deutschland)
Sucrose Octasulfat	UrgoStart Plus (Urgo, Sulzbach, Deutschland), UrgoStart Tül (Urgo)
Polyacrylat, Superabsorber (SAP)	HydroClean (Paul Hartmann, Heidenheim, Deutschland)
Polyhydriertes Ionogen (PHI, enthält Rubidium, Kalzium, Zink und Kalium)	Tegaderm Matrix (3M, Neuss, Deutschland)

signifikant; Schmerzen und Unbehagen (visuelle Analogskala [VAS] $1,53 \pm 0,53$ vs. $1,74 \pm 0,65$; $p = 0,022$) sowie Angst und Depressionen (VAS $1,35 \pm 0,53$ vs. $1,54 \pm 0,60$; $p = 0,037$) nahmen ab. Zudem ergab die von Augustin et al. 2016 im Rahmen dieser Studie durchgeführte medizinökonomische Modellierung für das deutsche Gesundheitswesen einen Kostenvorteil von 485,64 € in 8 Wochen für die TLC-Sucrose Octasulfat-Wundauflage im Vergleich zu der neutralen Schaumstoffwundauflage [3].

Ein großer Vorteil dieser doppelblind durchgeführten Studie war, dass sie mit optisch nicht voneinander unterscheidbaren Wundauflagen durchgeführt wurde. Es wurden lediglich therapierefraktäre Wunden mit einer Bestehensdauer von 6 bis 36 Monaten eingeschlossen. Obwohl diese Wunden besonders schwierig zu therapieren sind, konnte ein positiver Effekt von TLC-Sucrose Octasulfat auf die Wundheilung nachgewiesen werden. Eine Limitation der Studie ist jedoch die kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen. In dieser Zeit wurde nur bei wenigen Patienten ein vollständiger Wundverschluss erzielt – hierfür wäre ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig gewesen. Somit war keine Schlussfolgerung möglich, inwieweit die Patienten nach der 8-wöchigen TLC-Sucrose Octasulfat-Behandlung von einer Weiterführung der Therapie profitiert hätten. Die Kompressionstherapie war als zentraler Bestandteil bei der Behandlung des VLU mit berücksichtigt. Eine Standardisierung der Kompressionstherapie wäre im Hinblick auf die Vergleichbarkeit und Auswertung

der Daten aus den verschiedenen Studienzentren wünschenswert gewesen.

SPID-Studie

Richard et al. publizierten 2012 eine Pilotstudie an Patienten mit neuropathischem diabetischem Fußulkus (DFU) ohne begleitende pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) [28]. Diese Studie war als Machbarkeitsstudie konzipiert, um speziell die Wirksamkeit von TLC-Sucrose Octasulfat bei Patienten mit DFU zu prüfen. In dieser nicht kontrollierten, offen geführten, einarmigen SPID-Studie wurden über 12 Wochen 33 Patienten mit TLC-Sucrose Octasulfat behandelt.

Die mittlere relative Wundflächenreduktion betrug $62,7 \pm 49,9\%$, 10 von 33 Wunden (33 %) heilten innerhalb von 12 Wochen ab. TLC-Sucrose Octasulfat erwies sich demnach auch bei DFU als zuverlässig bei der Unterstützung des Wundheilungsprozesses. Gleichzeitig konnten ein positives Sicherheitsprofil der Wundauflage und eine gute Akzeptanz der Patienten nachgewiesen werden.

Obwohl die Studie ohne Vergleichsarm und nur an einer relativ kleinen Anzahl an Patienten durchgeführt worden war, konnten diese Daten als Basis für weitere Studien mit DFU-Patienten herangezogen werden. Die Patientenpopulation war gut definiert, zudem wurde im Rahmen der Behandlung eine für DFU wichtige Druckentlastung durchgeführt. Diese erfolgte jedoch nicht standardisiert und daher evtl. nicht immer vergleichbar effektiv.

NEREIDES und CASSIOPEE

Die beiden prospektiven, multizentrischen klinischen Pilotstudien NEREIDES (37 Patienten) und CASSIOPEE (51 Patienten) wurden 2012/2013 bzw. 2017/2018 durchgeführt und 2019 veröffentlicht. Hierbei ging es um die Behandlung von Patienten mit nicht infizierten, mäßig bis stark exsudierenden Ulcera crurum in verschiedenen Heilungsphasen mit einer TLC-Sucrose Octasulfathaltigen Wundauflage auf der Basis von polyabsorbierenden Fasern. Nach 12 Wochen Therapie zeigte sich bei NEREIDES eine 60 %ige Wundflächenverkleinerung und bei 18 % der Patienten ein Wundverschluss; bei CASSIOPEE eine 81 %ige Wundflächenverkleinerung und bei 20 % ein Wundverschluss. Es konnten nur wenige Nebenwirkungen und eine gute Akzeptanz der Verbände bei den Patienten und Therapeuten dokumentiert werden [27].

Beide Studien wurden ohne Vergleichsarm durchgeführt; die Patientenpopulationen waren gut definiert. Bei allen Patienten sollte begleitend eine nicht weiter standardisierte Kompressionstherapie durchgeführt werden. Insgesamt 24 % der Patienten bei NEREIDES bzw. 16 % bei CASSIOPEE hatten zuvor keine Kompressionstherapie erhalten. Die Kompressionstherapie ist bei diesem Patientenkollektiv im Hinblick auf die Wundheilung sehr wichtig und wurde nicht separat analysiert.

REALITY

Münter et al. publizierten 2017 eine gepoolte Datenanalyse über 8 Anwenderbeobachtungen aus Deutschland und Frankreich mit insgesamt 10.220 Patienten, in der die Übertragbarkeit aus RCT-stammenden Daten zu der Wirksamkeit von TLC-Sucrose Octasulfat auf die tägliche Behandlungsroutine untersucht werden sollte [28]. Als Kontrolle dienten Patientendaten zu der Abheilung chronischer Wunden unterschiedlicher Entitäten (Ulcus cruris, Dekubitalulzera) aus der französischen Pflichtversicherungsdatenbank SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie), welche die Ver-

Abb. 3 ▲ Relative prozentuale Wundflächenreduktion während 8-wöchiger Behandlung mit Sucrose Octasulfat im Vergleich zu identischem Verband ohne Sucrose Octasulfat. (CHALLENGE-Studie, mod. nach [3])

schreibungs- und Behandlungsdaten von 214.600 Patienten mit chronischen Wunden in der ambulanten Versorgung umfasste [29]. Zudem wurden die Daten der CHALLENGE-Studie zum Abgleich herangezogen [3].

Im Vergleich zu den SNIIRAM-Daten war die Abheilungsdauer unter TLC-Sucrose Octasulfat-Behandlung über alle Wundentitäten hinweg im Durchschnitt etwa 100 Tage kürzer: Ulcus cruris 112 Tage vs. 210 Tage, Dekubitalulzera 119 Tage vs. 223 Tage. Bei DFU betrug die Heilungsdauer 98 Tage, wobei die Patienten unabhängig von der Bestehensdauer ihrer Wunden von der Behandlung profitierten. Erfolgte der Einsatz als Erstlinientherapie, so war die Abheilungszeit deutlich kürzer, als wenn zuvor eine andere Wundauflage verwendet worden war. Die mittlere geschätzte Abheilungsdauer betrug in der Erstlinientherapie für DFU, Ulcus cruris und Dekubitalulzera 70,2 Tage (95 %-KI [Konfidenzintervall, 62,3; 78,0]) gegenüber 108,7 Tage (95 %-KI [98,7; 108,7]) im Fall einer Zweitlinientherapie (Abb. 4). Ein weiteres Ergebnis war die tendenzielle Übereinstimmung dieser Analyse mit den RCT-Daten.

Aufgrund der großen Anzahl untersuchter Patienten ist die Aussagekraft der gepoolten Datenanalyse REALITY hoch. In dieser Analyse wurden Patienten aus der täglichen klinischen Praxis untersucht und nicht aus einer vorselektierten

Gruppe. Diese Selektion ist oftmals ein Nachteil bei RCT, in denen in der Regel Patienten mit wenigen Komorbiditäten und weiteren, möglicherweise die Wundheilung beeinflussenden Faktoren ausgewählt werden. Diese Patienten spiegeln jedoch nur selten die reale Patientenklintel wider. Nachteilig bei der gepoolten Analyse der Anwenderbeobachtungen ist im Umkehrschluss, dass kontrollierte Bedingungen, wie sie in RCT gegeben sind, fehlten. Mit dieser Analyse konnte dennoch bestätigt werden, dass TLC-Sucrose Octasulfat die Heilung bei verschiedenen Wundentitäten verbessert. Zudem wurde der Nachweis erbracht, dass die Ergebnisse aus den RCT auf reale Bedingungen im praktischen Alltag übertragbar sind.

EXPLORER-Studie

In der 2018 publizierten EXPLORER-Studie wurde die Indikation neuroischämisches diabetisches Fußulkus (DFU) untersucht [2]. Diese Mischform liegt bei etwa 40 % aller DFU-Patienten vor und stellt eine sehr schwierig zu behandelnde Entität dar. Weltweit handelte es sich um die erste doppelblind durchgeführte RCT zur Untersuchung der Wundheilung speziell bei diesen Patienten. Die Studie war für einen direkten Vergleich einer TLC-Sucrose Octasulfat-haltigen Wundauflage im Vergleich zu einer Therapie ohne Sucrose Octasulfat konzipiert.

In 43 europäischen Zentren wurden insgesamt 289 Patienten in die Studie eingeschlossen. Infolge einer 2-wöchigen Run-in-Periode wurden Patienten, die unter Behandlung mit einer neutralen Wundauflage eine Wundflächenreduktion <30 % aufwiesen, für die eigentliche Studienphase selektiert. Im darauffolgenden 20-wöchigen Beobachtungszeitraum wurden 126 der Patienten mit der TLC-Sucrose Octasulfat-haltigen Wundauflage sowie 114 Patienten mit dem identisch aussehenden Vergleichsprodukt behandelt. In der Nachbeobachtungsphase wurden diejenigen Patienten, deren Wunden sich nach 20 Wochen nicht verschlossen hatten, ebenfalls mit der TLC-Sucrose Octasulfat-haltigen Wundauflage behandelt. Der primäre Endpunkt, ein vollständiger Wundverschluss, wurde innerhalb der 20 Wochen bei 48 % der Patienten in der Interventionsgruppe gegenüber 30 % der Patienten in der Kontrollgruppe erreicht (Abb. 5). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der TLC-Sucrose Octasulfat-Behandlung ($p=0,002$). Der sekundäre Endpunkt, Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss, wurde für Patienten in der TLC-Sucrose Octasulfat-Gruppe mit $120 \pm 4,7$ Tagen gegenüber $180 \pm 8,7$ Tagen für Patienten der Kontrollgruppe berechnet. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verkürzung der Heilungsdauer um 60 Tage ($p=0,029$).

In einer Post-hoc-Analyse der Explorer-Daten wurden die Wundverschlussraten pro Woche für die verschiedenen Patientengruppen analysiert. Bei den Wunden, die weniger als 2 Monate bestanden ($n=63$), heilten 57 % und bei Wunden, die länger als 11 Monate bestanden ($n=54$), 19 % vollständig ab. Der größte Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde bei Wunden mit einer Dauer von unter 2 Monaten berichtet. Hier heilten 71 % in der TLC-Sucrose Octasulfat-Gruppe und lediglich 41 % in der Kontrollgruppe ab. Es zeigte sich somit, dass je früher Wundauflagen mit TLC-Sucrose Octasulfat zum Einsatz kamen, desto größer war der Anteil der abgeheilten Wunden [30].

In einer Kosten-Effektivitäts-Analyse wurden diese Daten weiter analysiert.

Abb. 4 ▲ Abheilungswahrscheinlichkeit bei Behandlung mit Sucrose Octasulfat als Erstlinien- oder Zweitlinientherapie. (REALITY-Studie, mod. nach [28])

Abb. 5 ▲ Statistisch signifikant höherer prozentualer Anteil an Patienten mit vollständigem Wundverschluss nach 20-wöchiger Behandlung mit Sucrose Octasulfat im Vergleich zu einer Wundauflage ohne Sucrose Octasulfat. (EXPLORER-Studie, mod. nach [2])

Die Kosten betrugen in Woche 20 in der mit TLC-Sucrose Octasulfat behandelten Gruppe 2864,21 € und in der Kontrollgruppe 2958,69 €. Da 52 % bzw. 70 % der Patienten innerhalb dieses Zeitraums nicht komplett abgeheilt waren, erfolgte in einem Markov-Modell auch eine Kostenkalkulation für die Woche 100. Diese lagen mit 5882,87 € für die mit TLC-Sucrose Octasulfat behandelte Gruppe deutlich unter den Kosten von 8449,39 € in der Gruppe, die mit der neutralen Wundauflage behandelt wurde [31]. Die Autoren zeigten somit eine überlegene Kosteneffizienz sowie niedrigere Gesamtkosten durch den Einsatz von TLC-Sucrose Octasulfat im Vergleich zu einem vergleichbaren neutralen Verband.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns konnten valide Daten mit geringem Verzerrungspotenzial generiert werden. Da die Studie zudem gemäß dem empfohlenen wissenschaftlichen Standard zur Berichterstattung klinischer Studien mit DFU-Patienten in der klinischen Routine durchgeführt worden war und die Ergebnisse über Sensitivitätsanalysen abgesichert wurden, gilt die EXPLORER-Studie derzeit als die aussagekräftigste Studie zu der Wirksamkeit einer Wundauflage bei Patienten mit neuroischämischem DFU [32]. Trotz der Berücksichtigung ausgesuchter Druckentlastungssysteme beim Studien-

design könnte die nicht standardisierte Druckentlastung als Studienlimitation gewertet werden.

Diskussion

Auf der Basis einer adäquaten Diagnostik [33] sollte bei allen Patienten mit chronischen Wunden eine an den Ursachen von Wundheilungsstörungen [34] orientierte topische [35] und ggf. systemische Therapie [36] erfolgen. Das Grundprinzip der feuchten Wundversorgung wird auf die grundlegenden Arbeiten von Winter zurückgeführt, der bereits 1962 zeigen konnte, dass Wunden in einem feuchten („moist“) Wundmilieu schneller heilen [37]. Die Evidenz ist für dieses Grundprinzip der Wundbehandlung heute hinreichend wissenschaftlich belegt [38, 39]. Der Einsatz der Wundprodukte erfolgt entsprechend den Phasen der Wundheilung und verfolgt verschiedene Therapieziele, die beispielsweise nach dem M.O.I.S.T.-Prinzip [40] eingeteilt werden können. Hier setzt TLC-Sucrose Octasulfat sehr gut den Aspekt „S“ – Support, also die aktive Unterstützung des Wundheilungsprozesses, um. Je nach Trägermaterial werden zudem auch die Exsudatkontrolle (M – „Moisture balance“) und das autolytische Débridement (T – „Tissue management“) unterstützt.

Im Rahmen der evidenzbasierten Medizin (EbM) sollten Patienten auf der Grundlage der besten zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Erkenntnisse behandelt werden. Voraussetzung für die Gewährleistung einer solchen Behandlung sind dabei valide und aussagekräftige Daten aus klinischen Studien. Insbesondere im Bereich chronischer Wunden erschweren jedoch die heterogenen Krankheitsbilder mit unterschiedlichen Entitäten und Kofaktoren sowie Komorbiditäten häufig die Vergleichbarkeit und Bewertung von Studiendaten. Für TLC-Sucrose Octasulfat konnte in den letzten gut 10 Jahren gezeigt werden, dass auch im Bereich der Behandlung von Patienten mit chronischen Wunden aussagekräftige Studien konzipiert und durchgeführt werden können. Mittels der an den Prinzipien der EbM ausgerichteten und aufeinander aufbauenden Studien konnte die Evidenz zu der Wirksamkeit von TLC-Sucrose Octasulfat-haltigen Wundauflagen auf die Heilung chronischer Wunden kontinuierlich gesteigert werden. Zunächst wurde in In-vitro-Tests die grundlegende MMP-inhibierende Wirkung von TLC-Sucrose Octasulfat nachgewiesen. NEREIDES und CASSIOPEE zeigten die Wirksamkeit von TLC-Sucrose Octasulfat auch in Kombination mit polyabsorbierenden Fasern bei Patienten mit Ulcus

Tab. 2 Übersicht der mit Sucrose Octasulfat durchgeführten klinischen Studien bei Patienten mit chronischen Wunden

Studie	Studiendesign Evidenzstufen Population	Gesamtzahl randomi- sierter Pati- enten (Intervention Sucrose Octasulfat/ Komparator)	Studienort Studiendauer	Komparator (K) (John- son & John- son, Neuss, Deutschland)	Ergebnisse	Stärken Limitationen
WHAT Schmutz et al. 2008 [6]	Offene, zweiarmige, multizentrische RCT Ib Erwachsene (≥18 Jahre) mit VLU älter als 24 Monate, Ulkusgröße 5–25 cm ²	117 (57/60)	Frankreich, Großbritannien 12 Wochen	Kollagen- ORC (Promogran®, Fa. John- son & John- son)	<i>Primärer Endpunkt</i> Relative Wundflächenreduktion (%; RR): PP-Population: 61,1 vs. 7,7 (I vs. K), mittlere Differenz zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt letzter Bewertung 33,6 ± 15,0 zugunsten I (unilaterales 95 %-KI [8,6%]) <i>Sekundäre Endpunkte</i> Absolute Wundflächenreduktion (cm ³) zum Zeitpunkt letzter Bewertung: 2,3 ± 10,2 vs. 0,2 ± 10,4 (I vs. K, <i>p</i> = 0,01) Mittlere Heilungsrate (cm ² /Tag): 0,016 ± 0,285 vs. +0,075 ± 0,475 (I vs. K, <i>p</i> = 0,029) 40 % Wundflächenreduktion (% Patienten): 56 vs. 35 (I vs. K, <i>p</i> = 0,022) Mediane Zeit (Tage) bis zum Erreichen von 40 % Wundflächenreduktion: 42 vs. 84 (I vs. K, <i>p</i> = 0,06)	<i>Stärken</i> Gute Gruppenvergleichbarkeit Prüfung der statistischen Aussagekraft ITT- und PP-Analysen <i>Limitationen</i> Keine Placebokontrolle Keine detaillierte Information zu Randomisierung und Allokation
CHALLENGE Meaume et al. 2012 [3]	Doppelblinde, multizentrische RCT Ib Erwachsene (≥18 Jahre) mit nicht infiziertem VLU unter Kompressionstherapie	187 (93/94)	Frankreich 8 Wochen	Identische Wundauflage ohne Sucrose Octasulfat (UrgoTul® Fa. Urgo, Sulzbach, Deutschland)	<i>Primärer Endpunkt</i> Wundflächenreduktion (WAR): mediane Wundflächenreduktion (%): 58,3 vs. 31,6 (I vs. K, 95 %-KI [38,3; 15,1]; <i>p</i> = 0,002) <i>Sekundäre Endpunkte</i> Absolute WAR Median –6,1 cm ² vs. –3,2 cm ² ; (I vs. K, <i>p</i> = 0,003) Heilungsrate Median –10,81 mm ² /Tag vs. –5,15 mm ² /Tag (I vs. K, <i>p</i> = 0,005) Prozentualer Anteil der Wunden mit mehr als 40%iger Reduktion der Wundoberfläche 65,6 % vs. 39,4 % (I vs. K, OR: 2,9; 95 %-KI: [1,6; 5,3]; <i>p</i> = 0,0003)	<i>Stärken</i> Intervention und Komparator identisch abgesehen von Sucrose Octasulfat <i>Limitationen</i> Behandlungsdauer zu kurz, um bei vielen Patienten Wundverschluss zu erreichen Keine Nachbeobachtung zur Bestimmung des potenziellen Vorteils einer längeren Behandlung
SPID Richard et al. 2012 [28]	Prospektive, offene, einarmige, nicht kontrollierte, multizentrische Pilotstudie IV Erwachsene (≥18 Jahre) mit Diabetes Typ I oder II mit nicht infiziertem neuropathischem DFU Grad I A (University of Texas diabetic wound classification) älter 1 bis 24 Monate, Ulkusgröße 1–15 cm ²	33	Frankreich 12 Wochen	Kein K	<i>Primärer Endpunkt</i> Relative Wundflächenreduktion (% RR) zu Studienende: mediane % RR: 82,7 <i>Sekundäre Endpunkte</i> Mittlere % RR: 62,7 ± 49,9 Wundverschluss (Anzahl Patienten): 10 (33 %)	<i>Stärken</i> Strukturierte Schulung der Mitarbeiter zu Studienbeginn <i>Limitationen</i> Geringe Patientenzahl Keine RCT Kein Vergleichsarm Möglicher Selektionsbias

Tab. 2 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign Evidenzstufen Population	Gesamtzahl randomi- sierter Pati- enten (Intervention Sucrose Octasulfat/ Komparator)	Studienort Studiendauer	Komparator (K) (John- son & John- son, Neuss, Deutschland)	Ergebnisse	Stärken Limitationen
REALITY Münter et al. 2017 [27]	Retrospektive Kohortenstudie III b Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit DFU, Ulcus cruris oder Dekubi- tus	10.220 Anzahl ein- geschlosse- ner Studien: $n=8$	Deutschland, Frankreich	Standard- versorgung	<i>Primärer Endpunkt</i> Geschätzte Zeit bis zum Wundverschluss (Tage): gepoolte Da- ten der Kohortenstudien vs. Daten der französischen SNIIRAM Datenbank: Ulcus cruris: 112 vs. 210 Dekubitus: 119 vs. 223 Gepoolte Daten der Kohortenstudien vs. Daten Behandlungs- gruppe RCT [32] vs. Daten Kontrollgruppe RCT: Ulcus cruris: 110 vs. 90 vs. 180	<i>Stärken</i> Große Anzahl von Patienten Patienten entsprechen denen der klini- schen Routine Ergebnisse sind auf tägliche Routine übertragbar <i>Limitationen</i> Keine kontrollierten Bedingungen Patienten aus unterschiedlichen Ländern mit unterschiedlichen Gesundheitssyste- men
NERIDES Sigal et al. 2019 [27]	Prospektive, offene, einar- mige, nicht kontrollierte, multizentrische Pilotstudie IV Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Ulcus cruris venosum oder mixtum Mindestens 70% der Wunde mit Fibrin belegt Bestanddauer: 1 bis 36 Mona- te	37	Frankreich 12 Wochen	Kein K	<i>Primärer Endpunkt</i> Relative Wundflächenreduktion (% RR) zu Studienende: me- diane % RR: 60 <i>Sekundäre Endpunkte</i> Wundverschluss (Anzahl Patienten): 6 (18%) Zeit bis zum Wundverschluss: 58 ± 24 Tage	<i>Stärken</i> Einschluss von stark fibrinbelegten Wun- den (sonst oft ausgeschlossen) <i>Limitationen</i> Geringe Patientenzahl 24% haben zuvor keine Kompressions- therapie durchgeführt Keine RCT Kein Vergleichsarm Möglicher Selektionsbias
CASSIOPEE Sigal et al. 2019 [27]	Prospektive, offene, einar- mige, nicht kontrollierte, multizentrische Pilotstudie IV Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Ulcus cruris venosum oder mixtum Mindestens 50% der Wunde zeigt Granulationsgewebe Bestanddauer: 3 bis 18 Mona- te	51	Frankreich 12 Wochen	Kein K	<i>Primärer Endpunkt</i> Relative Wundflächenreduktion (% RR) zu Studienende: mitt- lere % RR: 81 <i>Sekundäre Endpunkte</i> Wundverschluss (Anzahl Patienten): 10 (20%) Zeit bis zum Wundverschluss: 55 ± 23 Tage	<i>Stärken</i> Hohes Patientenalter ($93,3 \pm 10,7$) <i>Limitationen:</i> Keine RCT Kein Vergleichsarm Möglicher Selektionsbias

Tab. 2 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign Evidenzstufen Population	Gesamtzahl randomi- sierter Pati- enten (Intervention Sucrose Octasulfat/ Komparator)	Studienort Studiendauer	Komparator (K) (John- son & John- son, Neuss, Deutschland)	Ergebnisse	Stärken Limitationen
EXPLORER Edmonds et al. 2018 [2]	Doppelblinde RCT Ib Erwachsene (≥18 Jahre) mit nicht infiziertem neu- roischämischen DFU >1 cm ² , Grad IC oder IIC (University of Texas diabetic wound classifica- tion)	240 (126/114)	Deutschland, Frankreich, Großbritan- nien, Italien, Spanien Run-in: 2 Wo- chen Behandlung: 20 Wochen	Identische Wundauflage ohne Sucrose Octasulfat (UrgoTül®, Fa. Urgo)	Primärer Endpunkt Anzahl Patienten mit Wundverschluss in Woche 20: Wund- verschluss (% Patienten): 48 vs. 30 (I vs. K, 95 %-KI [5; 30]; adjustierte OR 2,6, 95 %-KI [1,43; 4,73]; $p = 0,002$) Sekundäre Endpunkte Mittlere Zeit bis zum Wundverschluss (Tage): 120 (I, Spann- weite 110–129) vs. 180 (K, Spannweite 163–198), $p = 0,029$ Mediane absolute Wundflächenreduktion nach 20 Wochen (cm ²): 1,8 (I, Interquartilsabstand 0,9–3,8) vs. 1,2 (K, Interquar- tilsabstand 0,6–2,4), $p = 0,022$	Stärken Durchführung gemäß aktuellen Richtlini- en für Studiendesign und Berichterstat- tung Patienten entsprechen denen der klini- schen Routine (sonst oft ausgeschlossen) Sensitivitätsanalysen Run-in-Phase zum Ausschluss von Pati- enten mit schnell heilenden Wunden Prüfplanänderung, um fälschlich hohe ABI-Werte zu berücksichtigen Limitationen Differenzierte Post-hoc-Analyse [30] Keine einheitliche Druckentlastung

ABI Knöchel-Arm-Druckindex, DFU diabetisches Fußulkus, I Intervention, ITT „intention to treat“, K Komparator, KI Konfidenzintervall, OR Odds Ratio, ORC oxidierte regenerierte Zellulose, PP per Protokoll, RCT randomisierte kontrollierte Studie, RR relative Wundflächenreduktion, SNIIRAM Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie, VLU Ulcus cruris venosum, WAR Wundgrößenreduktion

cruris venosum und mixtum in der Reinigungsphase [27]. Darauf aufbauend, wurde eine offene RCT mit 117 Patienten mit VLU im Hinblick auf die Wundflächenverkleinerung durchgeführt. Die nächste Studie mit Patienten mit VLU wies bereits ein doppelblindes Studiendesign auf und wurde mit 187 Patienten an einer größeren Anzahl an Patienten und unter Berücksichtigung der Kompressionstherapie durchgeführt [3, 6]. Aus den Daten dieser Studie konnten neben der Wirksamkeit in Bezug auf die Wundheilungsgeschwindigkeit auch der positive Effekt auf die Lebensqualität der Patienten sowie ein medizinökonomischer Vorteil durch die Verwendung von TLC-Sucrose Octasulfat-haltigen Wundauflagen nachgewiesen werden [1, 4]. Im nächsten Schritt sollte ein möglicher Effekt auf die Wundheilung beim DFU überprüft werden. Dies wurde zunächst im Rahmen einer offen geführten, ein-armigen, unverblindeten Pilotstudie mit 33 Patienten getestet [29]. Nach erbrachtem Proof-of-Concept wurden die Daten anhand der doppelblinden, zweiarmigen EXPLORER-Studie an 240 Patienten mit definiertem DFU-Status und einer langen Beobachtungsdauer verifiziert [2]. Einen Überblick über die Wirksamkeit von TLC-Sucrose Octasulfat in verschiedenen Indikationen und eine Übertragbarkeit in den Praxisalltag lieferten dann noch die Ergebnisse der gepoolten Datenanalyse REALITY mit 10.220 Patienten ([28]; ■ Tab. 2).

Als Konsequenz aus der guten Evidenz gibt es erstmalig Empfehlungen für die Behandlung chronischer Wunden mit TLC-Sucrose Octasulfat-haltigen Wundauflagen von dem National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [41] und in den 2019 überarbeiteten Leitlinien der International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) [42].

Perspektive

Heute stehen bereits zahlreiche, grundsätzlich sehr interessante Wundprodukte zur Verfügung, die entsprechend den Herstellerangaben ganz unterschiedliche Ansatzpunkte haben. So soll es beispielsweise möglich sein, die MMPs zu inhibieren, den pH-Wert zu senken, Wachs-

tumsfaktoren zuzuführen oder die Makrophagenaktivität zu modifizieren. Im klinischen Alltag können diese Faktoren aber nicht objektiviert werden, so dass derzeit meist ein Trial-and-Error-Prinzip zum Einsatz kommt. Im Rahmen einer individualisierten Wundtherapie sollte es aber zukünftig möglich sein, die zugrunde liegenden Faktoren diagnostisch zu bestimmen und dann gezielt therapeutisch anzugehen. Erste Ansätze für sog. Smart-Dressings, die Faktoren messen und ggf. auch telemedizinisch weiterleiten bevor eine spezifische Therapie erfolgt, sind Gegenstand aktueller Forschungsbemühungen [43].

Limitationen

Bei allen durchgeführten Studien fehlt der direkte Wirknachweis von TLC-Sucrose Octasulfat bezüglich der MMP-Konzentrationsminderung, da diese nicht gemessen wurden. Für zukünftige Untersuchungen wären neben RCT und Registerstudien auch die Aufklärung des genauen biochemischen Wirkmechanismus und der Nachweis über die Korrelation des MMP:TIMP-Verhältnisses mit der Wundheilung auf molekularer Ebene wichtig, um die Wirksamkeit von TLC-Sucrose Octasulfat bei Wunden mit unterschiedlichen MMP-Leveln besser einschätzen zu können.

Da es sich um teils unterschiedliche Studiendesigns handelt, kann man die Ergebnisse der Studien nicht immer 1:1 vergleichen. Hier gibt es potenzielle Einflussfaktoren durch Unterschiede in der interindividuellen Anwendung mit unterschiedlicher Tragedauer, unterschiedlich intensiver Betreuung durch Fachkräfte, Patienten in unterschiedlichen Wundstadien sowie unterschiedliche Variationen der Sucrose Octasulfat-haltigen Produkte.

Fazit für die Praxis

- Im Rahmen von gesundheitspolitischen Diskussionen wird immer wieder über die meist fehlende bzw. unzureichende Evidenz von Produkten in der Wundbehandlung diskutiert.

- An dem Beispiel von TLC („technology lipido-colloid“-) Sucrose Octasulfat kann gezeigt werden, dass auch im Bereich der Behandlung von Patienten mit chronischen Wunden eine aussagekräftige Datenlage von hoher Evidenz sowie guter Vergleichbarkeit generiert werden kann
- Es ist sinnvoll und notwendig, zukünftig auch für andere Wundprodukte eine solche valide Datenlage zu der Wirksamkeit wie für TLC-Sucrose Octasulfat in der Wundbehandlung zu fordern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Joachim Dissemond

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland
joachim.dissemond@uk-essen.de

Danksagung. Frau Dr. Uta Faust (Bonn, Deutschland) und Frau Dr. Andrea Rathmann-Schmitz (Bonn, Deutschland) wurden von der Firma Urgo beauftragt, die publizierte Literatur zu sichten, die pdf-Dateien an die Autoren zu versenden. Zudem erfolgte eine erste Vorbereitung der Tabelle. Für diese Leistung hat die Firma Urgo entsprechend ein Honorar gezahlt.

Förderung. Die vorliegende Publikation wurde mit einer nicht zweckgebundenen Zuwendung der URGO GmbH, Sulzbach, Deutschland, unterstützt.

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Dissemond gibt folgende Interessenkonflikte an: Convatec, Coloplast, Engelhardt, KCI, Lohmann & Rauscher, Medi, Mölnlycke, SastoMed, Uluru sowie Urgo. M. Augustin gibt folgende Interessenkonflikte an: 3M, AOK Bundesverband, Bayer Healthcare, Beiersdorf, Birken, Bode, B. Braun, BSN, BVmed, Coloplast, DAK, Diabet concept, Gerromed, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Lohmann & Rauscher, Medi, Medovent, Mölnlycke, Smith & Nephew, Schülke & Mayr, Söring, Sorbion, Systagenix sowie Urgo. W. Keuthage gibt folgenden Interessenkonflikt an: Urgo. S. Lächli gibt folgende Interessenkonflikte an: Abbvie, Bristol-Myers-Squibb Mimedex, Sastomed, Roche, Galderma, Meda, Wound check, Ebi-Pharm sowie Urgo. R. Lobmann gibt folgende Interessenkonflikte an: Amgen, Astra Zeneca, Biotec, Böhringer Ingelheim, GWT-TUD, Lilly, Medac MSD Sharp & Domme, Mölnlycke, Novo Nordisk, Roche, Sanofi Aventis, Sciaric, Urgo sowie Wörwag Pharma. K.-C. Münter gibt folgenden Interessenkonflikt an: Urgo. M. Stücker gibt folgende Interessenkonflikte an: Bauerfeind, Juzo, Mölnlycke, Sigvaris sowie Urgo. J. Traber gibt folgenden Interessenkonflikt an: Urgo.

W. Vanscheidt gibt folgende Interessenkonflikte an: Marizyme, SkinDeep Technology, Elastimed, Lysan, Novartis, Lilly, Julia Therapeutics, QR Skin sowie Urgo. R. Strohal gibt folgende Interessenkonflikte an: Pfizer, Schülke & Mayer, Lohmann & Rauscher, Meda, Menarini, Stockhausen, Smith & Nephew, SastoMed, Novartis, Flen Pharma, APR, Urgo, Chemomedica, Pantec, 3M sowie Enjo Commercial. M. Dietlein gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Augustin M, Herberger K, Kröger K et al (2016) Cost-effectiveness of treating vascular leg ulcers with UrgoStart® and UrgoCell® Contact. Int Wound J 13:82–87
- Edmonds M, Lázaro-Martínez JL, Alfayate-García JM et al (2018) Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 6:186–196
- Meaume S, Truchetet F, Cambazard F et al (2012) A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a lipido-colloid technology-nano-oligosaccharide factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers. Wound Repair Regen 20:500–511
- Meaume S, Domp Martin A, Lok C et al (2017) Quality of life in patients with leg ulcers: results from CHALLENGE, a double-blind randomised controlled trial. J Wound Care 26:368–379
- Münter KC (2008) UrgoCell Start. Anwendungsergebnisse aus ambulanten Einrichtungen. Medizin. Praxis, Spezial: Wundheilungsstörungen, S6–9
- Schmutz JL, Meaume S, Fays S et al (2008) Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial. Int Wound J 5:172–182

7. Lucey MR, Park J, DelValle J, Wang LD, Yamada T (1991) Sucrose octasulfate stimulates gastric somatostatin release. *Am J Med* 91:52–57
8. Orlando RC, Tobey NA (1990) Why does sucralfate improve healing in reflux esophagitis? The role of sucrose octasulfate. *Scand J Gastroenterol Suppl* 173:17–21
9. Johansen S, Heegaard S, Bjerrum K, Prause JU (1998) Healing effect of sodium-sucrose-octasulfate and EGF on epithelial corneal abrasions in rabbits. *Adv Exp Med Biol* 438:683–686
10. White R, Cowan T, Glover D (2015) Supporting evidence-based practice: a clinical review of TLC healing matrix (2nd edition). *J Wound Care Suppl*:4–35
11. Lazaro JL, Izzo V, Meaume S et al (2016) Elevated levels of matrix metalloproteinases and chronic wound healing: an updated review of clinical evidence. *J Wound Care* 25:277–287
12. Lobmann R, Zemlin C, Motzkau M, Reschke K, Lehnert H (2006) Expression of matrix metalloproteinases and growth factors in diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. *J Diabetes Complications* 20:329–335
13. Ren Y, Gu G, Yao M, Driver VR (2014) Role of matrix metalloproteinases in chronic wound healing: diagnostic and therapeutic implications. *Chin Med J* 127:1572–1581
14. Mott JD, Werb Z (2004) Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr Opin Cell Biol* 16:558–564
15. Mwaura B, Mahendran B, Hynes N et al (2006) The impact of differential expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer, matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 and PDGF-AA on the chronicity of venous leg ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 31:306–310
16. Norman G, Westby MJ, Rithalia AD et al (2018) Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD12583
17. Westby MJ, Norman G, Dumville JC, Stubbs N, Cullum N (2016) Protease-modulating matrix treatments for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD11918
18. Rohani MG, Parks WC (2015) Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Matrix Biol* 44–46:113–121
19. Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A et al (2012) Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes* 61:2937–2947
20. Norris R (2014) A topical haemoglobin spray for oxygenating chronic venous leg ulcers: a pilot study. *Br J Nurs* 23(Suppl. 20):48–53
21. Nwomeh BC, Liang HX, Cohen IK, Yager DR (1999) MMP-8 is the predominant collagenase in healing wounds and nonhealing ulcers. *J Surg Res* 81:189–195
22. Motzkau M, Tautenhahn J, Lehnert H, Lobmann R (2011) Expression of matrix-metalloproteases in the fluid of chronic diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:286–290
23. Ladwig GP, Robson MC, Liu R et al (2001) Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 10:26–37
24. Liu Y, Min D, Bolton T et al (2009) Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 32:117–119
25. Serra R, Buffone G, Falcone D et al (2013) Chronic venous leg ulcers are associated with high levels of metalloproteinases-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Wound Repair Regen* 21:395–401
26. 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* 137:822–827
27. Sigal ML, Addala A, Maillard H et al (2019) Evaluation of TLC-NOSF dressing with poly-absorbent fibres in exuding leg ulcers: two multicentric, single-arm, prospective, open-label clinical trials. *J Wound Care* 28:164–175
28. Mütter KC, Meaume S, Augustin M, Senet P, Kerihuel JC (2017) The reality of routine practice: a pooled data analysis on chronic wounds treated with TLC-NOSF wound dressings. *J Wound Care* 26:4–15
29. Richard JL, Martini J, Bonello Farail MM et al (2012) Management of diabetic foot ulcers with a TLC-NOSF wound dressing. *J Wound Care* 21:142–147
30. Lázaro-Martínez JL, Edmonds M, Rayman G et al (2019) Optimal wound closure of diabetic foot ulcers with early initiation of TLC-NOSF treatment: post-hoc analysis of Explorer. *J Wound Care* 28:358–367
31. Lobmann R, Augustin M, Lawall H et al (2019) Cost-effectiveness of a TLC-sucrose octasulfate dressing compared to a neutral control dressing for treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care* 28:808–816
32. Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL et al (2016) Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:781–788
33. Dissemond J (2017) ABCDE-Regel der Diagnostik chronischer Wunden. *J Dtsch Dermatol Ges* 15:732–734
34. Makrantonaki E, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K (2017) Pathogenesis of wound healing disorders in the elderly. *J Dtsch Dermatol Ges* 15:255–275
35. Dissemond J, Augustin M, Eming SA et al (2014) Modern wound care—practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges* 12:541–554
36. Dissemond J, Erfurt-Berge C, Goerge T et al (2018) Systemische Therapien des Ulcus cruris. *J Dtsch Dermatol Ges* 16:873–892
37. Winter G (1962) Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 193:293–294
38. Heyer K, Augustin M, Protz K et al (2013) Effectiveness of advanced versus conventional wound dressings on healing of chronic wounds: systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 226(2):172–184. <https://doi.org/10.1159/000348331>
39. Dissemond J, Böttlich JG, Braunwarth H et al (2017) Evidenz von Silber in der Wundbehandlung – Metaanalyse der klinischen Studien von 2000–2015. *J Dtsch Dermatol Ges* 15:524–536
40. Dissemond J, Assenheimer B, Engels P et al (2017) M.O.I.S.T. – ein Konzept für die Lokaltherapie chronischer Wunden. *J Dtsch Dermatol Ges* 15:443–445
41. Medical technologies guidance [MTG42]. Stand Januar 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg42>
42. Rayman G, Vas P, Dhatariya K et al (2019) IWGDF Guidance document 2019. IWGDF guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. <https://iwgdfguidelines.org/wound-healing-interventions-guideline>. Zugriffen: 29.04.2020
43. Mostafalu P, Tamayol A, Rahimi R et al (2018) Smart bandage for monitoring and treatment of chronic wounds. *Small*. <https://doi.org/10.1002/sml.201703509>