

**Prospektive Multicenterstudie
für eine neue Lokalthherapie des Ulcus cruris mit einer
resorbierbaren
Wundabdeckung (Suprathel®)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von
Shubitidze, David Koba

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Kellerer

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Eigentler

Meiner Ehefrau Irma Shubitidze und meiner Mutter Msia Barbakadze in
Dankbarkeit gewidmet

Inhalt

1. Einleitung	3
1.1 Historische Einführung	3
1.2 Definition	3
1.3 Epidemiologie	4
1.4 Pathophysiologie und Differentialdiagnostik	4
2. Problemstellung und Zielsetzung	13
2.1 Ziel	14
2.2 Studiendesign	14
3. Methodik	16
3.1 Prüfprodukt und Prüfintervention	16
3.2 Prüfzentren	16
3.3 Studienteilnehmerrekrutierung	17
3.4 Studienablaufschemata	18
3.5 Messung der Studienparameter (Haupt- und Nebenziele)	19
3.6 Datenerfassung und Dokumentation	20
3.7 Datenanalyse	20
3.8 Graphische Darstellung mittels Box Plots	22
3.9 Drop-Out-Kriterien	23
4. Ergebnisse	24
4.1 Deskriptive Ergebnisse (Fallberichte) der Patienten behandelt in der Gefäßchirurgischen Klinik des Marienhospitals	24
4.2. Gesamte statistische Auswertungen aller Studienpatienten aus allen Prüfzentren	29
4.2.1 Verteilung der Patienteneinschlüsse auf die Prüfzentren	30
4.2.2 Patientencharakteristika bei Studieneinschluss	31
Parameter	31
4.2.3 Auswertungen der Zielparameter	32

4.2.3.1 Verringerung der Wundfläche (Hauptzielparameter)	32
Parameter	33
4.2.3.2 Abnahme der Wundschmerzen	40
Parameter	40
4.2.3.3 Abnahme der Entzündungsaktivität	45
4.2.3.4 Änderung der Wundoberfläche	47
4.2.3.5 Abnahme der Wundsekretion	49
Parameter	51
4.3 Anwendungsprobleme	53
4.4 Unerwünschte Ereignisse	53
4.5 Statistik / Probleme wegen Drop-Outs	54
5. Diskussion	55
6. Zusammenfassung	57
7. Literaturverzeichnis	59
8. Erklärung zum Eigenanteil	63
9. Eigene Veröffentlichung	65
10. Danksagungen	66
11. Lebenslauf	67

1. Einleitung

1.1 Historische Einführung

Das chronische Ulcusleiden ist seit Jahrtausenden bekannt. Schon Hippokrates (460-375 vor Chr.), der Vater der Medizingeschichte, verfasste eine Schrift „Über Wunden und Geschwüre“. Bereits das aus dem 4. Jahrhundert stammende, berühmte Sammelwerk des Oribasius (325-403) beschreibt die Skarifikation von Geschwüren und das Anlegen von Blutegeln. Bei schwer heilenden venösen Ulzera wurde damals die verursachende Krampfader exstirpiert. Zur Ulcusterapie setzte man mystische Heilmethoden neben verschiedenster Salben und Kompressionsverbände ein. Erst nach der Einführung von Narkose und Antisepsis wurden systematische chirurgische Therapien, wie z.B. die Zirkumzision des Ulcus nach von Nußbaum 1873, die Skarifikation nach Sakurane 1907, die Nervendehnungsoperation nach Bardescu 1899, die zirkuläre Aufschneidung am Bein nach Moreschi 1893, Shede 1897, Mariani 1903, Petersen 1896, Wenzel 1902, oder der Spiralschnitt von Rindfleisch und Fridel 1908, möglich (1).

1.2 Definition

Durch den Terminus Ulcus cruris wird ein am Unterschenkel lokalisierter Defekt (2) mit meist tiefem Substanzdefekt in pathologisch verändertem Gewebe beschrieben. Dieser stellt sich meist als ein nässendes, schmerzhaftes, bei bakteriellem Befall unangenehm riechendes chronisches Geschwür mit einer tendenziell verzögerten Heilung dar.

Histologisch ist das Ulcus ein Gewebedefekt, der über die Basalmembran der Epidermis hinausreicht. Durch deren irreversible Zerstörung heilt es mit einer Narbenbildung ab.

Ein Ulcus cruris gilt als therapieresistent, wenn innerhalb von 3 Monaten unter optimaler Behandlung keine Heilungstendenz eingetreten ist oder, nicht innerhalb von 12 Monaten abheilt (3).

Oft leiden die Patienten unter starken Schmerzen. Nicht selten kommen ernsthaften Komplikationen wie schwer therapierbare Infektionen, Sehnen-Gelenk- und Knochenbeteiligungen oder maligne Entartungen hinzu. Frauen sind häufig schwerer betroffen als Männer. Die Lebensqualität ist insgesamt sehr beeinträchtigt (4, 5).

1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz des Ulcus cruris unterschiedlichster Genese beträgt nach der Bonner Venenstudie (7) ca. 0,7-1 % der Bevölkerung in Deutschland. Entsprechend hoch sind die jährlichen gesamten Therapiekosten unter stationären und ambulanten Bedingungen: sie betragen ca. 1,6 Milliarden Euro. Die Patienten mit Ulcus cruris werden ca. 8,5 Jahre früher berentet (6, 7, 8). Die sozioökonomische Bedeutung dieser Krankheit ist daher nicht zu unterschätzen.

Die häufigste Form (57-80 %) des Ulcus ist das Ulcus cruris venosum, gefolgt von Ulcus cruris arteriosum 3-20 %, Mischformen zwischen 4-30 %, Ulcera vaskulitischer Genese 2-13 % und sonstige Ursachen 5-10%. Die Verteilung ist stark von der fachlichen Ausrichtung der Studie abhängig (9).

1.4 Pathophysiologie und Differentialdiagnostik

Das Ulcus cruris kann durch Störungen des Blutkreislaufs (venöser oder arterieller Schenkel/oder gemischt venös und arteriell), exogen (Traumata, Verbrennung,

Verätzung, Radiatio), durch Neoplasien, Diabetes mellitus (Diabetisches Fuß Syndrom), Neuropathie (Malm perforans), Vaskulitis oder andere Grunderkrankungen wie z.B. Pyoderma gangrenosum, Necrobiosis lipoidica, hypertensive Ulcera (Martorell) verursacht werden oder eine hämatologische (Kugel/Sichelzellanämie, essenzielle Thrombozytose, Talassämie, Thrombo / Hämophilie) als Genese haben.

Relevante ätiologische Faktoren werden unten aufgelistet: (10).

- Gefäßerkrankungen (z.B. CVI, pAVK, hypertensive Ulzera Martorell, Vaskulitis)
- metabolisch (z.B. Diabetes mellitus, Amyloidose, Porphyrie, Kalziphilaxie)
- hämatologisch (z.B. Sichelzellanämie, Thallassämie, Kryoglobulinämie)
- neoplastisch (z.B. Bassalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, malignes Melanom)
- exogen (z.B. Hitze, Kälte, Artefakte)
- Infektion (z.B. Ecthyma, Mycobacteriose, Leishmaniose)
- Medikamente (z.B. Hydroxyurea, Methotrexat, Marcumar)
- genetischer Defekt (z.B. Klinefelter-Syndrom, Faktor-V-Leiden Mutation, TAP-1-Mutation)
- Dermatose (z.B. Pyoderma gangrenosum, Nekrobiosis lipoidica, Sarkoidose)

Pathophysiologie des Ulcus cruris venosum:

Der Gewebedefekt ist die Folge der chronisch venösen Insuffizienz (CVI). Die insuffizienten Venenklappen verursachen einen pathologischen Reflux. Die Klappeninkompetenz kann angeboren oder erworben sein (11). Neben primärer oder sekundärer Varikosis können eine Phlebothrombose, ein postthrombotisches Syndrom oder angeborene Dysplasien der Venenwand zur Entstehung der CVI führen. Die Stadien der CVI werden nach Widmer (12) und nach CEAP Klassifikation (13) eingeteilt.

Klassifikation nach Widmer (12):

Grad I Corona phlebectatica paraplantaris, Ödem

Grad II Trophische Hautveränderungen

Grad III Ulcus cruris a) abgeheilt b) floride

CEAP Klassifikation (13) :

C 0 Keine sichtbare Zeichen einer Venenerkrankung

C 1 Besenreiser/Teleangiectasien oder retikuläre Venen

C 2 Varikose ohne Zeichen einer CVI

C 3 Varikose mit Ödem

C 4 Varikose mit trophische Hautveränderungen

C 4a Varikose mit Hautpigmentierung oder Ekzem

C 4b Varikose mit Dermatolipisklerose oder Atrophie blanche

C 5 Varikose mit abgeheiltem Ulcus

C 6 Varikose mit floridem Ulcus

Die epifasziale Stammveneninsuffizienz wird nach Hach wie folgt eingeteilt: (14)

Vena saphena magna:

Insuffizienz der Mündungsklappe I

Reflux bis oberhalb des Knies II

Reflux bis unterhalb des Knies III

Reflux bis zur Knöchelregion IV

Vena saphena parva:

Mündungsklappeinsuffizienz

bis zur Wadenmitte

bis zur Knöchelregion

Laut Hach kann die Ursache des Ulcus cruris in einer dynamisch venösen Hypertonie liegen, die bis in die Kapillaren hineinreicht und eine Mikrozirkulationsstörung verursacht. Dies beeinträchtigt die Perfusion der Kutis und Subkutis sehr. Als mögliche pathologische Ursachen wurden perikapilläre Fibrinablagerungen nach Browse und Burnand 1982 (15), Adhäsionsmoleküle, die zur Triggerung von lokalen Entzündungsmediatoren führen können, nach Walzog

und Gaetgens 2000 genannt (16).

Die veränderte Fließeigenschaft des Blutes durch Steigerung der Plasmaviskosität und Erythrozytenaggregation schädigt die Venen der unteren Extremitäten und beeinträchtigt letztendlich die Orthostase (17).

Das dadurch verursachte chronisch venöse Stauungssyndrom führt auf Dauer zu einer Änderung der Kapillarpermeabilität mit eiweißreicher Ödembildung. Dies kann Bindegewebszellen zur Proliferation mit anschließender Fibrosierung anregen. Dadurch werden die Venen in ihrer Funktion weiter beeinträchtigt und die CVI verstärkt. Das Fortschreiten der CVI wird durch den Sklerose-Faszien-Scores dargestellt(18).

Sklerose-Faszien-Score:

- | | |
|-----|--------------------------------------|
| I | keine |
| II | Dermatoliposklerose |
| III | Dermatolipofasciosklerose regionalis |
| IV | Dermatolipofasciosklerose circularis |

Die Prädilektionsstelle des venösen Ulkus liegt mit ca. 80 % im Bereich des Malleolus medialis und mit ca. 20 % im Außenknöchelbereich (19).

Bei Kombination der CVI mit dem arthrogenem Stauungssyndrom führt eine fixierte Versteifung des Sprunggelenkes in Spitzfußstellung zum Ausfall der peripheren Venenpumpe und Ausbildung einer Dermatolipofasziensklerose (20).

Eine besonders schwere Form der CVI ist das chronische venöse Kompartmentsyndrom. Der sklerosierende Prozess schreitet konsekutiv von der Haut über das Subcutangewebe bis auf die Muskelfaszie vor, beeinträchtigt dabei alle anatomischen Strukturen, so dass letztendlich zirkuläre Läsionen am Unterschenkel, sogenannte Gamaschenulzera, entstehen (21).

Pathophysiologie des Ulcus cruris arteriosum:

Das Ulcus cruris arteriosum entsteht auf Grund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Die häufigste Ursache einer pAVK ist mit mehr als 90% eine Arteriosklerose. Ca. 20 % der Bevölkerung in Deutschland über 65 Jahren leidet unter einer arteriellen Minderperfusion (22).

Die Stadieneinteilung der pAVK erfolgt nach Fontaine:

- I Keine Beschwerden
- II Claudicatio intermittens
- II a Gehstrecke > 200 m
- II b Gehstrecke < 200 m
- III Ruheschmerz
- IV Gangrän oder Ulcus

Das Ulcus cruris arteriosum entwickelt sich allmählich an Zehen, Fußrücken, Außenknöchel, Tibiakante oder lateralem Bereich des Unterschenkels und wird häufig von starken Schmerzen begleitet (23).

Pathophysiologie des Ulcus cruris hypertonicum:

Eine Sonderform des Ulcus cruris arteriosum ist das Ulcus cruris hypertonicum (Martorell). Davon sind Frauen mit systemischer arterieller Hypertonie häufiger betroffen als Männer. Zuerst bilden sich bläulich-livide Knoten, die im Verlauf exulzerieren. Meist ist die Außenseite des mittleren Unterschenkels betroffen. Dabei treten überproportional starke Schmerzen im Verhältnis zur Ulcusgröße auf. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Ulcus cruris und arterielle Hypertonie ist bis heute nicht eindeutig geklärt (19).

Pathophysiologie des Ulcus cruris vaskulitischer Genese:

Ein Ulcus cruris vaskulitischer Genese entsteht durch eine Entzündung mit nachfolgender Läsion der Gefäßwand. Die Klassifikation der primären systemischen Vaskulitiden erfolgt nach der Chapel-Hill-Consensus-Conference (CHCC) (25). Zunächst wurden 1994 zehn Vaskulitiden definiert. Dies erfolgte nach anatomischem Durchmesser der befallenen Gefäße sowie immunopathologischen Merkmalen.

Die revidierte CHCC-2012 Nomenklatur teilt die Vaskulitiden wie folgt ein (26):

1. Großgefäßvaskulitiden (GGV):

Dazu gehören Riesenzellerarteriitis und die Takayasu Arteriitis.

2. Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße (MGV):

Zu diesen zählen die Polyarteriitis nodosa und die Kawasaki Arteriitis.

3. Kleingefäßvaskulitiden (KGV):

Die Wegener Granulomatose, das Churg-Strauss Syndrom, die mikroskopische Polyarteriitis, die Ig A-Vaskulitis Schönlein-Henoch, die kryoglobulinämische Vaskulitis und die hypokomplementämische Urtikaria-Vaskulitis werden diesen zugeordnet.

4. Vaskulitiden mit Gefäßen variabler Größe (VVG):

Vertreter sind Morbus Behet und das Cogan Syndrom.

5. Vaskulitiden einzelner Organe (SOV):

Zu dieser Gruppe gehören die Vaskulitis der Arterien oder Venen jeglicher Größe in einem einzigen Organ ohne Merkmale einer limitierten Form einer systemischen Vaskulitis wie z.B. die kutane Kleingefäßvaskulitis, die testikuläre Arteriitis oder die ZNS-Vaskulitis.

6. Vaskulitiden, die mit einer systemischen Erkrankung assoziiert sind:

Beispielhaft ist die rheumatoide Lupus-Vaskulitis.

7. Vaskulitiden assoziiert mit einer wahrscheinlichen Ätiologie:

Beispiele dafür sind die Hydralasin-assoziierte mikroskopische Polyangiitis oder die HBV-assoziierte Polyarteriitis nodosa.

Bei vaskulitischer Ulzera cruris entwickeln sich beidseitig meist schmerzhaft, multiple, 3-4 mm bis 1-3 cm große, ausgestanzte Ulzerationen mit bevorzugter Lokalisation am mittleren Unterschenkel, die sich schnell ausdehnen können. Typisch sind petechiale Einbeulungen, druckdolente Erytheme mit zentralen Nekrosen und schlechter spontaner Abheilungstendenz (27, 28).

Pathophysiologie der Pyoderma gangrinosum:

Bei der Pyoderma gangrinosum handelt es sich um eine akut auftretende nekrotisierende Ulzeration. Diese wurde, erstmalig 1930 von Brunstig, Goeckermann und O'Leary beschrieben (29). Die Krankheit gehört, wie z.B. das Sweet Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) oder Morbus Behçet zu den neutrophilen Dermatosen. Die Ätiologie ist unklar. Initial entwickeln sich druckdolente erythematöse mit hämorrhagischen Pusteln umgebene Knoten, die exulzieren. Die bevorzugte Lokalisation ist der Unterschenkel. Das Ulcus ist unregelmäßig begrenzt mit livid-roten unterminierten Rändern und schmierigem Wundgrund. Typisch ist die sterile Bakteriologie, schnelle Vergrößerung und extreme Schmerzhaftigkeit. Das Pyoderma gangrinosum tritt oft im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen wie z.B. Kolitis ulcerosa, Morbus Crohn, Hepatitis, rheumatoide Arthritis und monoklonale Gammopathie auf (30).

Pathophysiologie der Nekrobiosis lipoidica:

Die Nekrobiosis lipoidica, eine seltene Granulomatose, entwickelt sich auf dem Boden einer Mikroangiopathie (31).

Als prädisponierend gilt der Diabetes mellitus. Zunächst entstehen gelb-bräunliche Teleangiektasien, die später exulzieren. Charakteristisch sind meist

symmetrische, schmerzhafte Ulzerationen an den Streck- und Außenseiten des Unterschenkels.

Pathophysiologie des neoplastischen Ulcus:

Das neoplastische Ulcus kann bei verschiedenen bösartigen Tumorerkrankungen wie Plattenepithelkarzinom, Weichteilsarkom, malignes Lymphom, Kaposi Sarkom, malignes Melanom, Hämangioendotheliom, Basalzellkarzinom , Metastasen oder Pseudokanzerosen wie die Papilomatose cutis carcinoides auftreten (32). Auch benigne Neoplasien der Haut wie Hämangiome, Hystiozytome oder Präkanzerosen können exulzerieren.

Ulcus cruris durch hämatologische Erkrankungen:

Bei der Entstehung eines Ulcus cruris können Störungen der Blutbildung eine Rolle spielen, die Mikrozirkulationsstörungen verursachen. Diese führen häufig zu thromboembolischen Komplikationen, die wiederum zu Ulzerationen führen können. So zum Beispiel bei der autosomal rezessiv vererbte Sichelzellanämie, welche durch eine qualitative Hämoglobin-Veränderung zur sichelzelloförmigen Erythrozyten-Konfiguration führt und somit die Blutviskosität erhöht. Eine Thallasämie führt letztendlich zu einer hämolytischen Anämie und dadurch zur Perfusionsminderung in den Geweben. Bei einer Thrombozythämie kann eine dauerhaft erhöhte Thrombozytenanzahl eine Phlebothrombose verursachen. Die Ulzera können dann als Folge des postthrombotischen Syndroms entstehen. Eine myeloproliferative Erkrankung wie die Polycythämia vera mit vermehrter Erythro-, Thrombo- und Granulozytopoese führt ebenfalls zur erhöhten Blutviskosität (33).

Pathophysiologie des exogenen Ulcus cruris:

Ein exogenes Ulcus cruris kann durch eine physikalische oder chemische

Einwirkung wie Verbrennung, Erfrierung, anhaltenden Druck, Radiatio, Verätzung oder Traumata entstehen (32).

Ulcus durch bakterielle Infektionen:

Verschiedene bakterielle Infektionen wie z.B. die Pyodermie, das Erysipel, Lues, Diphtherie, Mykosen, Protozoeninfektionen wie z.B. die Leishmaniose, sowie Infektionen viraler Genese, stellen eine Ursache des Ulcus cruris dar (32). Die Mikroorganismen selbst sind fast in jedem Ulcus cruris permanent vorhanden. Allerdings ist noch nicht eindeutig geklärt, ob eine bakterielle Besiedlung die Ulcusheilung maßgebend prolongiert (34).

2. Problemstellung und Zielsetzung

Die Behandlung des Ulcus cruris ist auf Grund seiner heterogenen Genese sehr komplex. Trotz Einsatz gängiger operativer und konservativer Maßnahmen, verbleiben therapieresistente Ulzera. Nach aktueller Schätzung leiden derzeit ca. 25 000 Patienten in Deutschland an einem nicht abheilenden Ulcus cruris (6).

Beim Ulcus cruris gilt als therapeutisches Prinzip die Kombination einer Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung wie z.B. die operative Revaskularisation oder interventionelle Rekanalisation bei Ulcus cruris arteriosum, die operative Versorgung bei der primären Varikose, eine konsequente Kompressionstherapie bei Ulcus cruris venosum, die optimale Einstellung des Hypertonus, die Normalisierung des Glukosestoffwechsels und Harnsäurespiegels, entsprechendes Schuhwerk (Weichbettung, Verbandsschuh, Vorfußentlastungsschuh), die antibiotische Therapie, ggf. Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung, sowie eine umfassende moderne Wundversorgung.

Die Lokalthherapie bei Ulcus cruris beinhaltet ein Wunddebridement bzw. eine Wundreinigung, die Infektionsbekämpfung und eine feuchte Wundabdeckung. Es wird geschätzt, dass in Deutschland nur ca. 20% aller Patienten mit einer chronischen Wunde eine moderne Wundtherapie erhalten (35).

Bei Einzelfallanwendungen im Marienhospital Stuttgart, Klinik für Unfallchirurgie Orthopädie und Wiederherstellungschirurgie, konnte bereits bei 8 Patienten mit chronischen Unterschenkelgeschwüren, nach vorausgegangener, zweijähriger erfolgloser Vorbehandlung, ein kompletter Wundverschluss innerhalb maximal eines Jahres durch die lokale Behandlung mit einer Wundauflage aus der Verbrennungsmedizin erreicht werden.

Diese Wundauflage mit dem Wirkstoff Polylactid (Suprathel®) ist für die Behandlung von oberflächlichen zweitgradigen Verbrennungen ggf. mit drittgradigen Anteilen und auf Spalthautentnahmestellen zugelassen (36, 37).

Die vielversprechenden Ergebnisse der Multizenterstudien für die Verbrennung (36, 37), als auch die Einzelfallanwendungen führten zu der Hypothese, dass die Anwendung von Suprathel® in der Therapie des Ulcus cruris eine Bedeutung haben könnte.

Um dies zu untersuchen, wurde die lokale Wundbehandlung mit einem aus der Verbrennungstherapie kommenden Material (Suprathel®) bei chronischem, therapieresistentem Ulcus cruris in einer prospektiven Multizenterstudie im Eingruppendesign in 6 Studienzentren durchgeführt.

Der Antrag für die Studie wurde von der Ethikkommission zustimmend angenommen.

2.1 Ziel

In der Studie wurde der Einfluss der Wundabdeckung bei Ulcus cruris durch Suprathel® auf die Wundfläche (Hauptziel), den Wundschmerz, die Entzündungsaktivität der Haut, die Wundoberfläche und die Wundsekretion dokumentiert sowie mutmaßliche Nebenwirkungen dieser Behandlung erfasst. Das Ziel dieser Studie war, eine günstige Auswirkung der Wundabdeckung durch Suprathel® bei Ulcus cruris auf die Haupt- und Nebenziele zu erzielen, ohne dass es dabei zu maßgeblichen Nebenwirkungen kommt. Zu diesem Zweck wurde eine prospektive, multizentrische Studie in Einkohortendesign (Fehlen einer Kontrollgruppe) durchgeführt.

2.2 Studiendesign

Das Prüfprodukt Suprathel® wurde bis zum Abheilen der Wunde oder 6 Monate lang angewendet. Die prospektive, multizentrische Studie mit Eingruppendesign war als klinische Prüfung gemäß §§20 bis 22 des deutschen Medizinproduktegesetzes

(Anwendung des CE-gekennzeichneten Medizinprodukts Suprathel[®] in einer neuartigen Indikation) einzustufen. In die Interventionsgruppe (Gruppe S: Suprathel[®]) sollten 20 Valid Cases aufgenommen werden. In jedem Prüfzentrum konnten min. 4 und max.12 Valid Cases eingeschlossen werden. Eine Beendigung der Studienteilnehmerrekrutierung sollte nach Erreichen von 20 Valid Cases in allen Prüfzentren zusammen erfolgen. A priori wurde von einer Drop-Out-Rate von maximal 20 % ausgegangen (maximal 30 Einschlüsse).

Die zentralen Fragestellungen dieser Studie waren der Einfluss einer Wundabdeckung durch Suprathel[®] auf die Wundfläche (als Hauptziel), auf den Wundschmerz, auf die Entzündungsreaktivität der Haut, auf die Wundoberfläche, auf die Wundsekretion und auf Nebenwirkungen (Nebenziele).

Die Ethikkommission der Universität Tübingen hat die Durchführung der Studie am 17.06.2009 genehmigt.

3. Methodik

3.1 Prüfprodukt und Prüfindervention

Die resorbierbare Membran Suprathel® (Polymedics, Denkendorf, Deutschland), ein microporöses Copolymer aus Polylactid, Trimethylencarbonat und ϵ -Caprolacton (Lacto-Capromer) ist seit 2004 in der EU für die Behandlung von zweitgradigen Verbrennungen, bzw. von zweitgradigen Verbrennungen mit drittgradigen Anteilen sowie für die Behandlung von Spalthautentnahmestellen zugelassen.

Nach initialem lokalem Wunddebridement und Wundreinigung mit Octenisept® wurde Suprathel® passend zurechtgeschnitten und glatt unter sterilen Bedingungen auf das Wundareal aufgelegt. Über das Suprathel® wurde eine Parafingaze (Jelonet®) oder eine hydroaktive, nichtokklusive Salbenkomresse (Hydrotüll®) und ein steriler Kompressenverband appliziert. Der 1. Verbandwechsel erfolgte zwischen dem 3.-4. Tag, danach im wöchentlichen Rhythmus. Stark sezernierende Wunden wurden einem zweimaligen Verbandwechsel unterzogen. Vorhandene Ödeme wurden mit Hilfe einer Kompressionstherapie der Beine behandelt.

3.2 Prüfzentren

Prüfzentren waren:

Marienhospital Stuttgart:

- 1.Klinik für Gefäßchirurgie, vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie
- 2.Klinik für Orhopädie, Unfall - und Wiederherstellungschirurgie

Universitätsklinikum Tübingen:

3.Klinik für Allgemein, Viszeral - und Transplantationschirurgie

4.Hautklinik

Kreiskliniken Esslingen, Paracelsus Krankenhaus:

5.Klinik für Allgemein, Viszeral- und Gefäßchirurgie

Kreisklinik Groß-Umstadt:

6.Klinik für Plastische und Ästhetische Chirurgie / Gesichtschirurgie

3.3 Studienteilnehmerrekrutierung

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Teilnahme der Patienten an dieser Studie in Betracht gezogen:

1. Vollendung des 18. Lebensjahres
2. Schriftliche Dokumentation der Einwilligung zur Studienteilnahme
3. Lage der Wunde distal des Kniegelenkes
4. Alter der Wunde mindestens 3 Monate
5. Fläche der Wunde maximal 25 cm²

Ausschlusskriterien waren:

1. Die Nichtvollendung des 18.Lebensjahres
2. Schwangerschaft/Nichtausschluß einer Schwangerschaft
3. Risiko des Eintretens einer Schwangerschaft während der Studienintegration
4. Stillperiode
5. Nichtgeschäftsfähigkeit z.B. bei Demenz
6. Verwahrung
7. Schwere Allgemeinerkrankung mit Intensivpflichtigkeit
8. Immobilität
9. Aktuelle immunsuppressive oder chemotherapeutische Behandlung

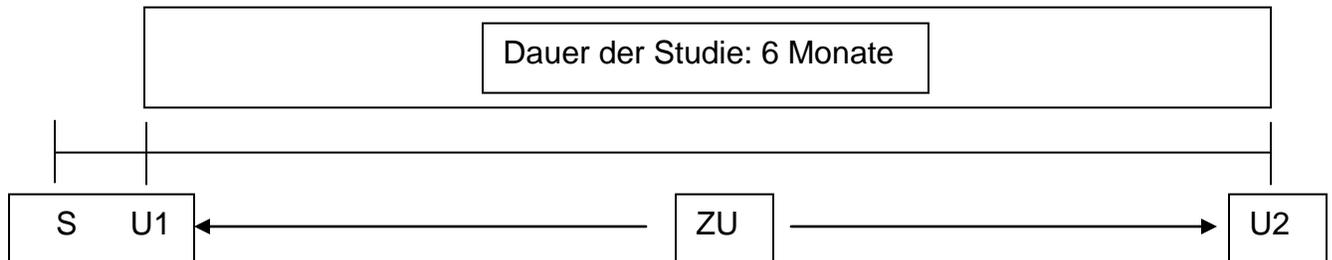
10. Herzinsuffizienz ab NYHA 3 und kardial bedingte Beinödeme
11. Schwere Lebererkrankung
12. Entgleister Diabetes Mellitus (HBA1c >10%)
13. Abhängigkeitserkrankung mit Auswirkung auf innere Organe, Nikotinabusus ausgenommen
14. Ulcus größer als 25 cm²
15. Apoplex innerhalb der letzten 6 Monaten
16. Operationsbedürftiger venöser oder arterieller Gefäßstatus; Studieneinschluss 3 Monaten postoperativ möglich
17. Begleitende tiefe Infektion wie Osteomyelitis, Phlegmone, Lymphangitis oder blutendes Ulcus
18. Gamaschenulcus
19. Antibiotische Behandlung beginnend oder in den letzten 4 Wochen bereits begonnen, mit einer vermutlichen Dauer >7 Tage
20. Erwartende /bekannte Non-Compliance
21. Zeitgleiche Teilnahme an einer anderen Studie mit bestehendem Versicherungsschutz (siehe Studienantrag).

3.4 Studienablaufschema

Es wurden folgende Untersuchungszeitpunkte festgelegt: die Eingangsuntersuchung U1 (vor der ersten Suprathel[®] Anwendung), wöchentliche Zwischenuntersuchungen und anschließend die Abschlussuntersuchung U2. Die Abschlussuntersuchung U2 erfolgte spätestens 24 Wochen nach der Eingangsuntersuchung U1 oder bei bereits erfolgter Ulcus-Heilung, spätestens 7 bis 14 Tagen nach der letzten Zwischenuntersuchung.

Alle sich aus den o.g. Haupt- und Nebenzielen im Wirksamkeitsbereich ergebenden Parameter wurden zu U1 und U2 sowie ein, zwei und drei Monate nach U1 ausgewertet.

Ablaufschema:



Zeitpunkte:

S: Screening (Zeitpunkt der Patientenaufnahme in die Studie)

U1: Eingangsuntersuchung

ZU: Zwischenuntersuchungen: ZU1: 4 (3-5) Tage nach U1; ZU2: spätestens 7 Tage nach ZU1, alle anderen ZU spätestens im Wochenrhythmus (bei starker Sekretion 2 x pro Woche) bis zur Wundheilung oder bis zum Ende der Studienteilnahme des Patienten.

U2: Abschlussuntersuchung 6 Monate (24 Wochen) nach der Eingangsuntersuchung U1 bzw. beim Eintritt der Heilung spätestens 7-14 Tage nach der letzten Zwischenuntersuchung (siehe Studienantrag).

3.5 Messung der Studienparameter (Haupt- und Nebenziele)

a) Bestimmung der Wundfläche- bzw. der Wundflächenänderung (Hauptziel)

Dabei wird die Fläche eines fiktiven Rechtecks berechnet, bestehend aus den beiden längsten senkrecht aufeinander stehenden Linien. (Länge mal Breite in cm^2). Die Wundfläche war gleich Null wenn eine komplette Epithelisierung

festgestellt werden konnte.

b) Bestimmung des Wundschmerzes

Die Bestimmung des Wundschmerzes erfolgte vor der Auswechslung des Verbandes mit Hilfe einer Visuellen Analogskala (VSA). Eine Visuelle Analogskala erlaubt die Dokumentation der subjektiven Schmerzempfindung des Patienten. Diese Skala besteht aus einer 10 cm langen Linie mit einem Minimum (kein Schmerz) und einem Maximum (stärkste vorstellbare Schmerzen). Der Patient wählte mit Hilfe eines Schiebers einen Punkt auf der Skala, der seiner subjektiven Schmerzwahrnehmung entsprach.

3.6 Datenerfassung und Dokumentation

Die Patientendaten wurden entsprechend dem Prüfplan in standardisierten Prüfbögen (sog. Case Report Forms) erfasst und dokumentiert. Dabei wurden die Wundfläche, der Wundschmerz, die Wundsekretion, die Entzündungsaktivität der Haut an den Wundrändern, die Wundoberfläche, eventuelle Keimbesiedlung und die Patientencompliance zu den festgelegten Zeitpunkten bestimmt. Eine Fotodokumentation der Wunde wurde auch zu den, vom Prüfplan bestimmten Zeitpunkten, durchgeführt.

3.7 Datenanalyse

Die Daten wurden nach dem Intention-To-Treat-Analyseverfahren (ITT) und der Per-Protokoll-Analyse (PP) ausgewertet.

Die Intention-To-Treat-Analyse (ITT) bezieht in ihrer Auswertung alle Daten von Patienten ein, die in der Studie eingeschlossen wurden, auch von solchen deren Compliance nicht optimal war oder das Studienprotokoll missachtet haben, bzw. auch

von solchen Patienten, die die Studie frühzeitig abgebrochen haben. Somit spiegelt dieses Analyseverfahren die therapeutische Wirklichkeit mit z.B. suboptimaler Compliance wieder.

Die Per-Protokoll-Analyse beinhaltet nur Daten von Patienten, die sich rigoros an das Prüfprotokoll gehalten haben (alle Valid Cases for Efficacy).

Die deskriptiv statistische Datenanalyse wird in Häufigkeitstabellen und graphisch in Boxplots dargestellt.

3.8 Graphische Darstellung mittels Box Plots

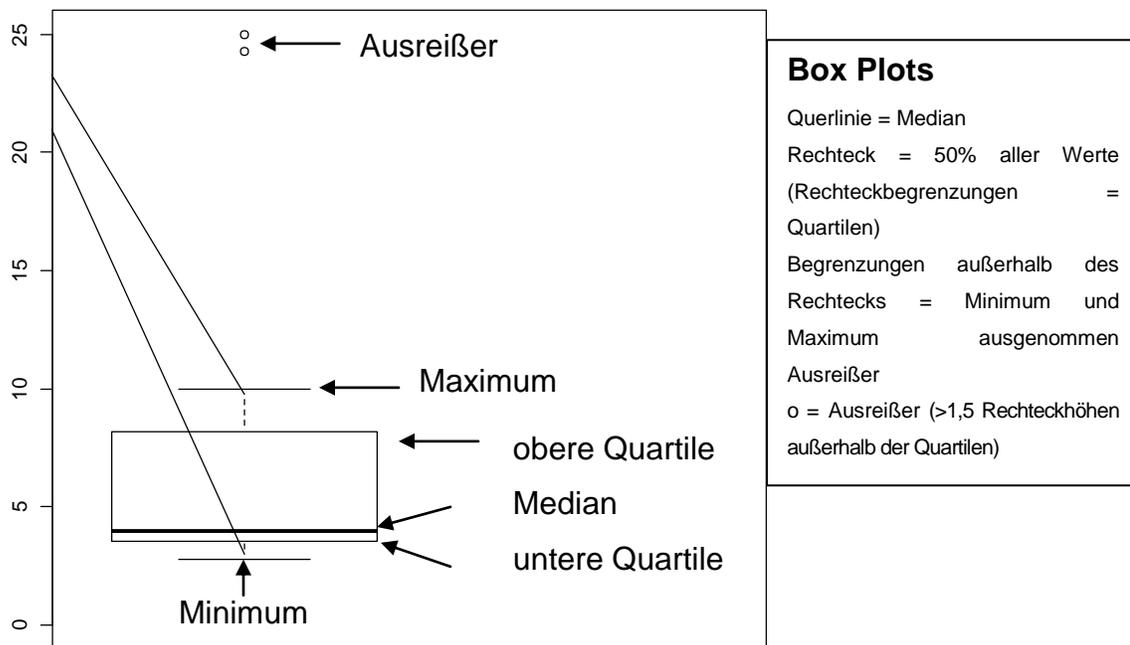
Ein Boxplotdiagramm veranschaulicht optimal die Verteilung statistischer Daten.

Erläuterungen zu den Boxplots:

Die Querlinie, der sog. Median, teilt das gesamte Diagramm in zwei Hälften, in denen jeweils 50 % der Daten vorliegen.

In dem Rechteck (sog. Box) liegen 50 % aller Werte. Die Rechteckbegrenzungen stellen die Quartilen dar.

Die Begrenzungen außerhalb der Rechtecksstellen stellen das Minimum und das Maximum, ausgenommen Außreiser, dar. Die Außreiser werden mit einem Kreis gekennzeichnet.



3.9 Drop-Out-Kriterien

Die Drop Out Fälle repräsentieren die Patientenfälle, die vorzeitig die Studie abgebrochen haben, bzw. auch von solchen deren Compliance nicht optimal war oder das Studienprotokoll missachtet haben.

Folgende Drop-Out Kriterien wurden festgelegt:

- a) nicht reguläre Beendigung der Studienteilnahme des Patienten vor der Abschlussuntersuchung U2.
- b) Nichteinhaltung wichtiger Prüfplananforderungen:
 - Nichterfassung, Nichterfassbarkeit oder unkorrekte Erfassung der Daten zur Berechnung des Hauptzielparameters (Veränderung der Wundfläche zwischen bestimmten festgelegten Untersuchungszeitpunkten).
 - Substantielle Abweichungen vom festgelegten Prüfinterventionsschema:
 - wenn z.B. die Periode zwischen 2 Verbandwechseln länger als 14 Tage ist.
 - inadäquate Anwendung von Suprathel[®] bzw. inadäquater Verbandwechsel oder inadäquates Applizieren des Verbands.
 - inkorrekte oder nachträglich zu korrigierende Studienteilnehmerauswahl (Feststellung eines Fehleinschlusses).
 - sonstige schwerwiegende Prüfplanverstöße (wie z.B. subjektive Beurteilung durch den zuständigen klinischer Prüfer).

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Ergebnisse (Fallberichte) der Patienten behandelt in der Gefäßchirurgischen Klinik des Marienhospitals

Während der Studie wurden in unserem Prüfzentrum insgesamt 7 Patienten/Patientinnen mit Ulcus cruris unterschiedlicher Genese behandelt. Die Behandlungsdauer der Studienpatienten wurde auf 6 Monate befristet.

Fallbericht 1

Beim ersten Fall handelte es sich um eine weibliche, 82 Jahre alte Patientin (Namensinitialen: D.M. N.), deren Teilnahme an der Studie am 26.03.2010 startete.

Bei der Patientin bestand seit mehr als 3 Monaten am rechten Außenknöchel ein schmerzhaftes Ulcus mit einer Größe von ca. 2 x 2 cm, welches sich am ehesten auf dem Boden einer Mikroembolie entwickelte.

Nach Anwendung der Suprathel® Wundauflagen konnte zunächst eine rasche Schmerzfreiheit erreicht werden. Die Wunde verkleinerte sich. Dabei sind keine Nebenwirkungen aufgetreten. Die Wundschonung war optimal. Nach einer ca. 6 wöchiger Behandlung konnte die Studie am 04.05.2010 mit einer kompletten Wundheilung abgeschlossen werden. Insgesamt wurden 8 Suprathel® Wundauflagen mit einer Größe von 5 x 5 cm verwendet.

Fallbericht 2

Die zweite Patientin (Namensinitialen F.E.) war 84 Jahre alt. Der Beginn der Teilnahme an der Studie startete am 17.06.2010.

Bei der Patientin bestand seit mehr als 3 Monaten ein ca. 3 x 3 cm großes, stark schmerzhaftes Ulcus an der linken Schienbeinkante bei vorausgegangener Revaskularisation mittels femoro-cruraler Venenbypass auf A. tibialis anterior. Die nachfolgende offene Wundbehandlung mit Polyurethanschaumverbänden blieb erfolglos. Die Patientin litt unter starken Schmerzen trotz offenem Bypass. Nach der Suprathel[®] Anwendung kam es zur Schmerzlinderung. Durch die starke Wundsekretion musste anfangs der Verbandwechsel 2 x wöchentlich durchgeführt werden. Weil es zu einer Unterschenkelschwellung kam, wurde eine elastische Wickelung durchgeführt. Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten. Die Wundschronung war zufriedenstellend. Nach ca. 4 monatiger Therapie konnte die Studie am 11.10.2010 mit vollständiger Wundabheilung abgeschlossen werden. Insgesamt wurden 25 Suprathel[®]-Wundauflagen mit einer Größe von jeweils 5 x 5 cm verwendet.

Fallbericht 3

Die dritte Patientin war zum Beginn der Studie, 2010, 75 Jahre alt (Namensinitialen: H.M).

Bei der Patientin bestand seit mehr als 3 Jahren ein Ulcus cruris am rechten Bein auf dem Boden eines postthrombotischen Syndroms. Es erfolgte bereits eine Spalthautdeckung am 17.06.2009. Das Ulcus heilte weitgehend ab. An der distalen Schienbeinkante, knochennah, bestand noch ein ca. 2,5 x 2,5 cm durchmessendes Rest-Ulcus, das stark druckschmerzhaft und sezernierend war. Zunächst konnte eine deutliche Schmerzlinderung unter der Suprathel[®]-Behandlung erreicht werden. Die Wunde verkleinerte sich auf ca. 50% der initialen Größe. Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen. Eine konsequente Wickelung des Unterschenkels wurde durchgeführt. Die Wundschronung war ausreichend. Im weiteren Verlauf erreichte leider die Wunde, trotz intensivierter Verbandwechsel 2 x in der Woche seine ursprüngliche Größe, so dass wir nach fast 6 monatiger Therapie am 06.12.2010 die Studie abgebrochen haben. Insgesamt wurden 25

Suprathel[®]-Wundauflagen mit einer Größe von 5 x 5 cm verwendet.

Fallbericht 4

Der vierte Patient (mit Namensinitialen B.E.) war zum Studienbeginn am 29.07.2010, 72 Jahre alt.

Bei dem Patienten fanden sich klinisch seit ca. 4 Monaten progrediente Beinödeme und ein ca. 5 x 5 cm durchmessendes, belegtes, stark sezernierendes und schmerzhaftes Ulcus cruris am rechten distalen Unterschenkel lateralseitig. Diagnostiziert wurde eine chronische Veneninsuffizienz (CVI) bei Immobilität des rechten Beines nach Hüft TEP Explantation und ein rezidivierender Infekt. Bei bestehender Varikosis beidseits sind die Beinödeme am ehesten als Folge der CVI und der Immobilität als Folge einer kardialen Genese. Eine offene Wundbehandlung mit feuchten Wundauflagen wurde bereits erfolglos durchgeführt. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie eine tiefe Beinvenenthrombose wurden ausgeschlossen. Duplexsonographisch konnte eine Stamminsuffizienz der Vena saphena magna und der Vena saphena parva ausgeschlossen werden. Die Perforansvenen waren ebenfalls suffizient. Das tiefe Venensystem war frei. Daher entschlossen wir uns, die offene Wundbehandlung in unserer Suprathel-Studie durchzuführen. Nach Beginn der Suprathel[®]-Therapie waren die Schmerzen und die Sekretion deutlich rückläufig. Die Wunde verkleinerte sich. Das Bein wurde bei vorhandener, starker Schwellung über Watte elastisch gewickelt. Darunter kam es zur vermehrten Wundumgebungsrötung.

Nachdem wir die Watte nicht mehr angewendet haben, bildete sich die Rötung spontan zurück. Die Wundschonung war bei dem alleinstehenden Patienten nicht optimal. Trotzdem konnte nach 4 monatiger Therapie die Studie am 30.11.2010 mit kompletter Abheilung der Wunde geschlossen werden. Insgesamt wurden 25 Suprathel[®]-Wundauflagen mit einer Größe von jeweils 5 x 5 cm verwendet.

Fallbericht 5

Die fünfte Patientin (mit Namensinitialen E.M.) war zum Studienbeginn am 06.12.2010, 87 Jahre alt.

Bei der Patientin bestand am rechten Außenknöchel seit mehr als 3 Monaten ein ca. 0,5 x 0,5 cm durchmessendes Ulcus, leicht belegt, weiter nach proximal befanden sich noch zwei oberflächliche granulierende Ulzerationen, mit einer Größe von jeweils ca. 2 x 2 cm bzw von jeweils 4 x 1,5 cm Durchmesser, traumatischer Ursache, stark schmerzhaft und sezernierend. Die Wundumgebung war auf einer Fläche von ca. 10 x 10 cm Ausdehnung gerötet und stark druckschmerzhaft. Die auswärtige offene Wundbehandlung hat keinen Erfolg gebracht. Unter Suprathel[®]-Wundtherapie konnte eine konsekutive Schmerzlinderung und eine Verkleinerung der Wunde erreicht werden. Die Sekretion nahm ebenfalls ab. Bei suboptimaler Wundschonung der alleinlebenden Patientin (Wechsel der Kompressionsverbände wurde zu Hause nach der Entlassung nicht durchgeführt) kam es 2 x zur lokalen Rötung und Schwellung des Unterschenkels. Diese war zunächst unter konsequenter, elastischer Unterschenkelwickelung und später nach Einbeziehen der Angehörigen unter Unterschenkelkompressionsstrumpf der Klasse II rasch wieder rückläufig. Intermittierend musste der Verbandwechsel 2 x wöchentlich durchgeführt werden. Die Therapie konnte nach über 4 monatiger Behandlung am 08.04.2011 mit vollständiger Wundabheilung abgeschlossen werden.

Insgesamt wurden 25 Suprathel[®] Wundauflagen mit einer Größe von jeweils 5 x 5 cm Größe verwendet.

Fallbericht 6

Der sechste Patient (Namensinitialen H.P.) war zum Studienbeginn am 08.06.2011 49 Jahre alt.

Bei dem Patient bestand am rechten distalen Unterschenkel ventralseitig seit 11.2010 eine schmerzhafte, stark sezernierende und belegte Ulzeration von ca. 3 x 3 cm Durchmesser unklarer Genese. Dabei wurden eine pAVK, eine CVI und eine Vaskulitis ausgeschlossen. Die Behandlung sollte 1 x wöchentlich erfolgen. Eine nennenswerte Schmerzlinderung war dabei nicht zu beobachten. Die Wunde war stark sezernierend, so dass intermittierend 2 x in der Woche der Verbandwechsel erfolgte. Nach 8 wöchiger Behandlung zeigte sich eine Vergrößerung des Defektes bis auf 3 x 4 cm Durchmesser. Zusätzlich lateral und medial des ursprünglichen Ulcus sind noch 2 Ulzerationen jeweils von ca. 1 x 1 cm Durchmesser entstanden. Der Patient litt unter starken Schmerzen. Auf eigenen Wunsch, zur Gunsten der chirurgischen Therapie des Ulcus cruris, musste am 10.08.2011 die Studie abgebrochen werden.

Insgesamt wurden 20 Suprathel[®] Wundauflagen von jeweils 5 x 5 cm Größe verwendet.

Fallbericht 7

Der 7te Patient (Namensinitialen W.R.) war zum Studienbeginn am 16.09.2011, 71 Jahre alt. Der Patient hatte seit einem Jahr am distalen medialen Unterschenkel links ein ca. 3 x 2 cm großes Ulcus cruris. Initial bestand der Verdacht einer Marcumar-Nekrose. Die Marcumar-Therapie wurde für 3 Wochen pausiert, ohne dass es zu einer Heilung des Ulcus kam. Nach Ausschluss einer pAVK, einer Vaskulitis und einer chronisch venösen Insuffizienz wurde der Patient in die Studie aufgenommen. Der Patient wurde innerhalb der Studie über 6 Monate 1 x wöchentlich mit Suprathel[®] behandelt. Dabei konnte eine Verkleinerung der Wunde festgestellt werden (2,5 X 1,5 cm). Nebenwirkungen, Allergien oder Schmerzen waren nicht aufgetreten. Die Wunde heilte leider innerhalb des 6 monatigen Intervalls der Studie nicht aus. Die Studie wurde planmäßig am 13.03.2012 beendet. Für die weitere ambulante Therapie in unserer Klinik wurde Hydrocoll als Wundverband empfohlen. Insgesamt wurden 25 Suprathel[®] Wundauflagen mit

einer Größe von 5 x 5 cm verwendet.

4.2. Gesamte statistische Auswertungen aller Studienpatienten aus allen Prüfzentren

Für die Intent-To-Treat-Analyse (ITT) wurden in 6 Prüfzentren 22 passende Fälle mit therapierefraktärem Ulcus cruris in die Studie aufgenommen. Sieben Patienten (32 %) erwiesen sich im Laufe der Studie als Drop Outs. Die Per-Protocol-Analyse beinhaltet die Daten der übrigen 15 Patienten (PP).

Bei der Auswertung der Ergebnisse stellte sich heraus, dass sich im Durchschnitt der Wundzustand, insbesondere die Wundfläche, der Wundschmerz und die Entzündungsaktivität der Haut unter der Suprathel[®] Behandlung verbesserte. Eine Beeinflussung der Abnahme der Wundsekretion durch Suprathel[®] war nicht ausreichend gegeben. Eine Verschlechterung der Wundoberfläche unter der Suprathel[®]-Therapie war nicht zu beobachten. Bei 73 % der Fälle, also bei insgesamt 11 Patienten, heilte das Ulcus cruris vor dem Ablauf des maximalen Studienintervalls von 24 Wochen.

Die statische Auswertung der Daten inklusiv die Erstellung der Graphiken wurde von Dr. W. Schimetta (ASOKLIF) durchgeführt.

4.2.1 Verteilung der Patienteneinschlüsse auf die Prüfzentren

Die Verteilung der Patienten auf die entsprechende Zentren, die in die ITT-bzw. /PP-Analyse (22 / 15) aufgenommen wurden, kann der Tabelle entnommen werden:

Table 1		<i>ITT</i>		<i>PP</i>	
<i>Einschlüsse pro Prüfzentrum</i>		<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Prüfzentrum</i>					
Marienhospital Stuttgart: Klinik für Gefäßchirurgie, vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie		5	22,7	4	26,7
Marienhospital Stuttgart: Klinik für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungs- chirurgie		2	9,1	1	6,7
Universitätsklinikum Tübingen: Klinik für Allgemeine; Viszeral- und Transplantations- chirurgie		2	9,1	1	6,7
Universitätsklinikum Tübingen: Hautklinik		2	9,1	2	13,3
Kreiskliniken Esslingen, Paracelsus Krankenhaus: Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Gefäßchirurgie		8	36,4	6	40,0
Kreisklinik Groß-Umstadt: Klinik für Plastische Chirurgie		3	13,6	1	6,7
Gesamt		22	100	15	68,2

n= Anzahl der Patienten, die die Studie abgeschlossen haben

% = prozentualer Anteil der Patienten

Im Marienhospital Stuttgart konnte bei 5 der eingeschlossenen Patienten die Studie prüfgemäß beendet werden.

4.2.2 Patientencharakteristika bei Studieneinschluss

Die in der Studie eingeschlossenen Patienten waren bei der Eingangsuntersuchung (U1) über 70 Jahre alt. Die Patienten waren meistens nicht adipös und Nichtraucher. Die Anzahl der männlichen Patienten war doppelt so hoch wie die Anzahl der weiblichen Patienten.

Parameter	<i>ITT</i>	<i>PP</i>
Alter zu U1 [Jahre]	73	73
Body Mass Index (BMI) zu U1 [kg/m ²]	28	26
Geschlecht (m/w) [%]	73/27	67/33
Wundalter zu U1 [Monate]	10	10
Raucher zu U1 (ja/nein) [%]	14/86	13/87
Keimbesiedelung zu U1 (ja/nein) [%]	59/41	53/47

Die chronisch venöse Insuffizienz (CVI) sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) waren gleichermaßen verantwortlich für die Entstehung des Ulcus cruris. Die Patienten litten unter arterieller Hypertonie, koronaren Herzerkrankung und Herzinsuffizienz sowie Diabetes mellitus. Als

Dauermedikation standen die Antihypertensiva, Diuretika und Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) im Vordergrund.

Tabelle 3	
Grunderkrankung	CVI 27% pAVK 27%
Begleiterkrankung	Arterielle Hypertonie 53% KHK/Herzinsuffizienz 40% Diabetes mellitus 27%
Begleitmedikation	Antihypertensiva 67%, TAH 40% Diuretika 40%

4.2.3 Auswertungen der Zielparameter

4.2.3.1 Verringerung der Wundfläche (Hauptzielparameter)

Bei 11 Patienten kam es innerhalb von 24 Wochen zur vollständigen Wundabheilung, d.h. bei 73 % (PP) der Studienteilnehmer. Bei 20% der Patienten (PP) bzw. bei 14 % der Patienten (ITT) kam es schon 3 Monate nach der Eingangsuntersuchung U1 zu einer Heilung des Ulcus.

Anmerkung: Bei Wundflächen- und Wundschmerzparametern ist „Änderung“ als „Verringerung gegenüber Baseline“ zu verstehen: Berechnung als U1-Wert minus Folgeuntersuchungs-Wert, z.B. U1-Wert minus U2-Wert.

Tabelle 4*Wundfläche kategorisiert*

Parameter	<i>ITT</i>	<i>PP</i>
Keine Wundfläche zu U1 [%] [°]	0	0
Keine Wundfläche zu U2 [%] [°]	50	73
Keine Wundfläche 1 Monat nach U1 [%] [°]	5	7
Keine Wundfläche 2 Monate nach U1 [%] [°]	9	13
Keine Wundfläche 3 Monate nach U1 [%] [°]	14	20

[°] Hauptzielparameter

Abb. 1:

Änderung der Wundfläche zwischen U1 und U2 [%] (ITT)
(Hauptzielparameter)

Die Wundfläche von der Untersuchung U 1 bis zur Untersuchung U 2 hat sich zu 97 % (ITT) geändert.

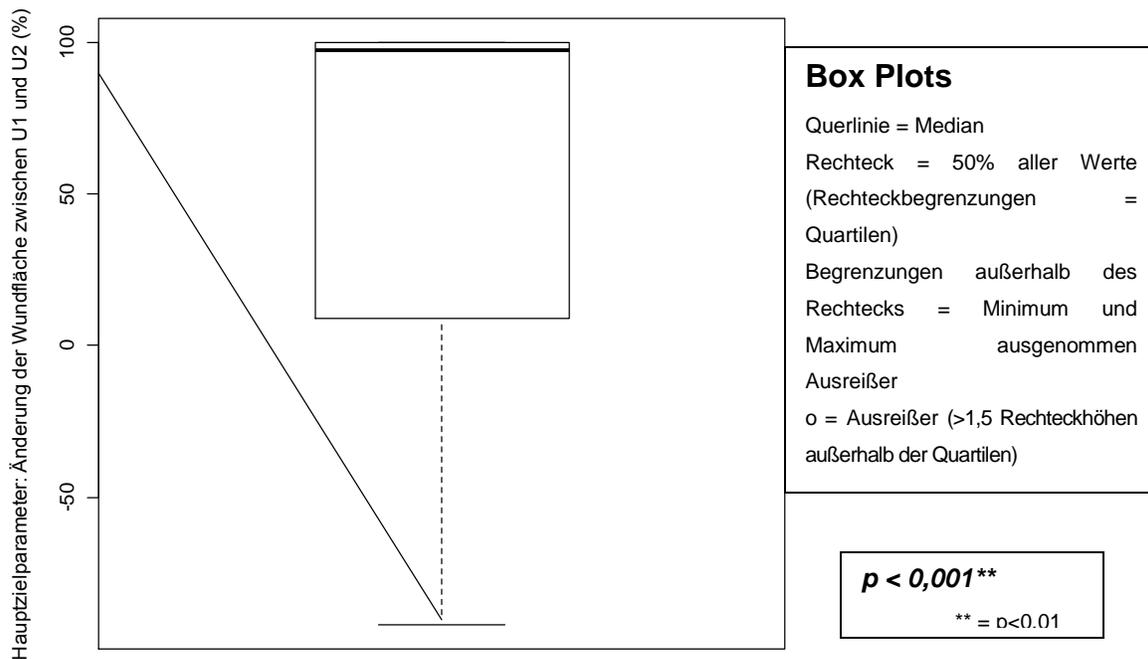


Abb. 2:

Änderung der Wundfläche zwischen U1 und U2 [%] (PP)
(Hauptzielparameter)

Die Wundfläche von der Untersuchung U 1 bis zur Untersuchung U 2 hat sich zu 100 % (PP) geändert.

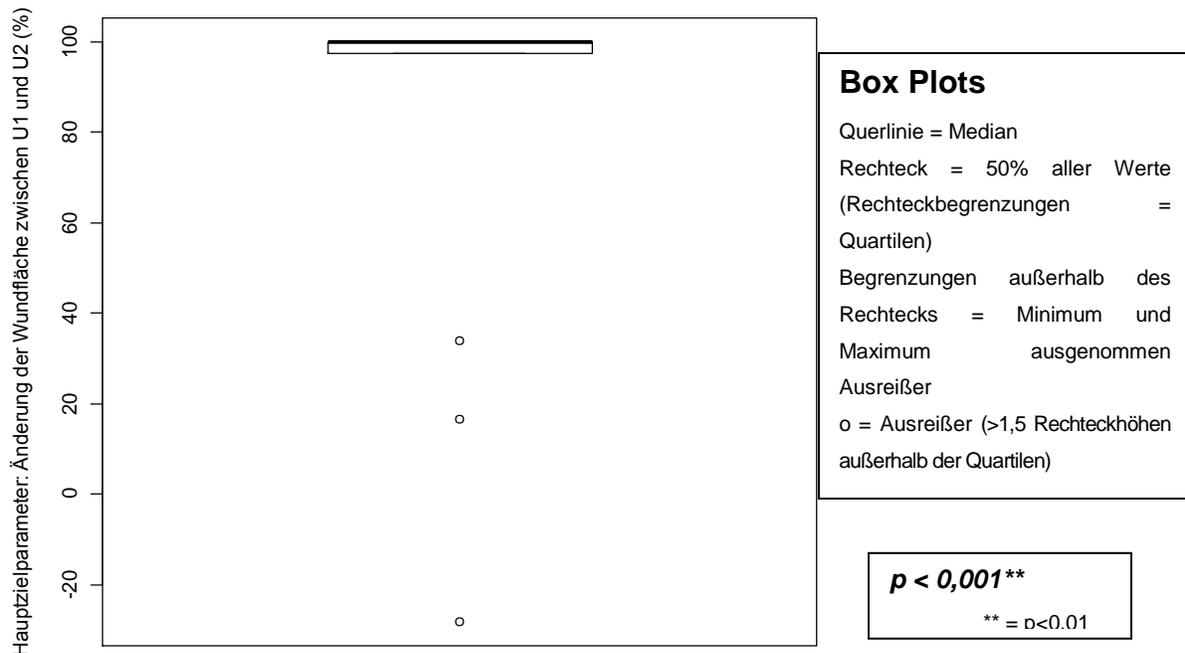


Abb. 3:

Wundfläche zu U1 und U2 [cm²] (ITT)

Die Wundfläche zwischen Untersuchung U1 und Untersuchung U2 verkleinerte sich durchschnittlich um 3,2 cm² (ITT).

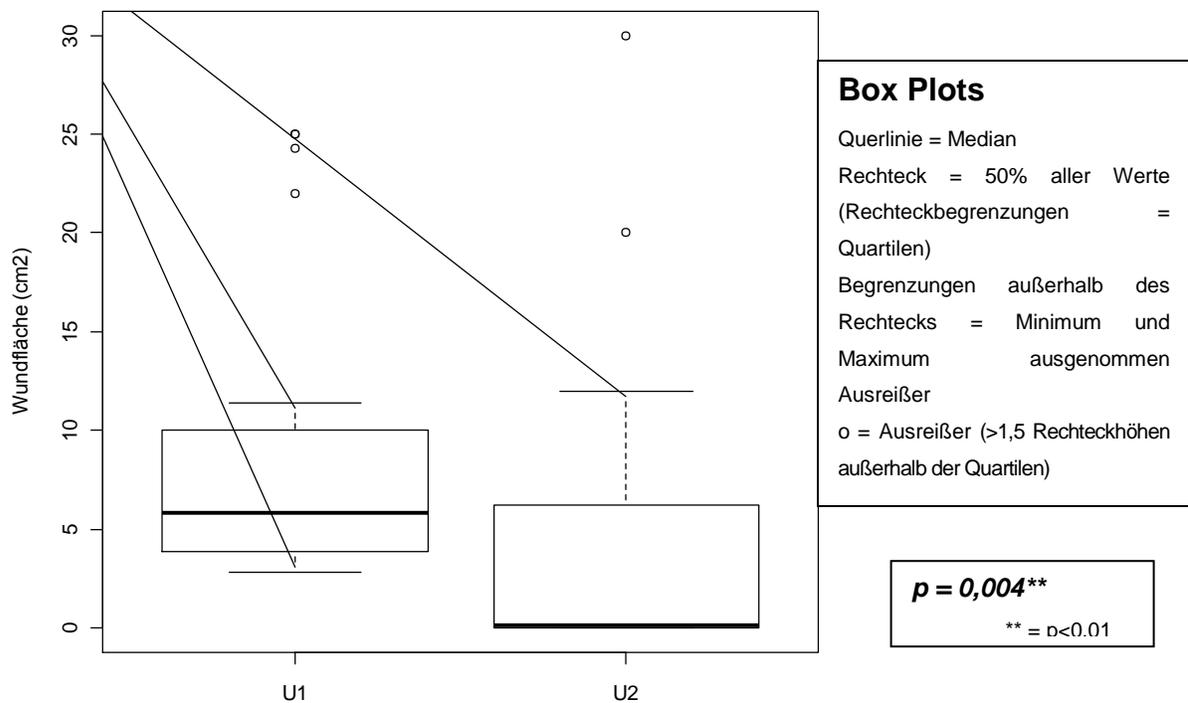


Abb. 4:

Wundfläche zu U1 und U2 [cm²] (PP)

Nach 6 monatiger Suprathel[®]-Therapie blieben nur noch 3 Patienten mit chronischem Ulcus cruris. Insgesamt sind die Wunden kleiner geworden. Bei einem davon lag die Wundgröße unter 10 cm² und bei zwei lag die Wundgröße bei 5 cm². bzw. unter 5 cm².

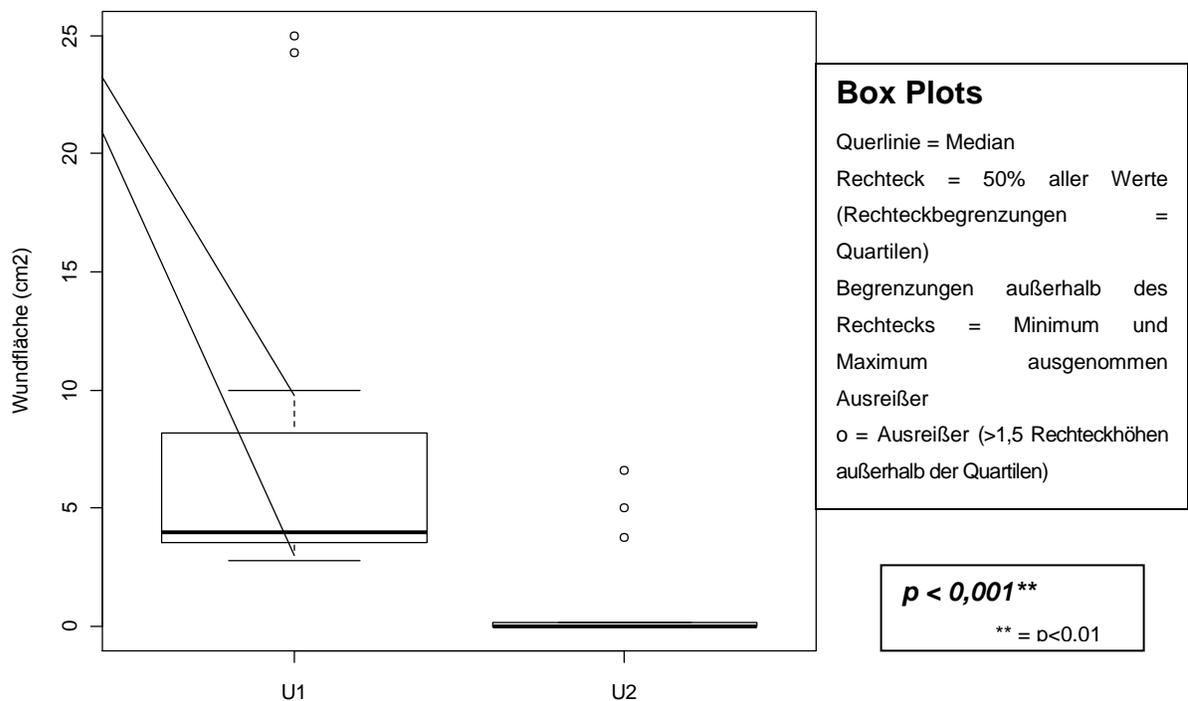


Abb. 5:

Wundfläche zu U1 sowie 1, 2 und 3 Monate danach [cm²] (ITT)

Bei einem Patienten ist die Wunde größer geworden und blieb nach 3 Monaten konstant bei 30 cm². Bei einem zweiten Patienten verkleinerte sich die Wunde und blieb konstant bei 20 cm². Bei einem dritten Patienten verkleinerte sich die Wunde ebenfalls: nach 1 Monat lag die Wundgröße bei 18 cm², nach 2 Monaten bei 15 cm² und nach 3 Monaten bei ca. 12,5 cm². Bei den restlichen Patienten lag die Wundgröße nach 3 Monaten durchschnittlich unter 5 cm².

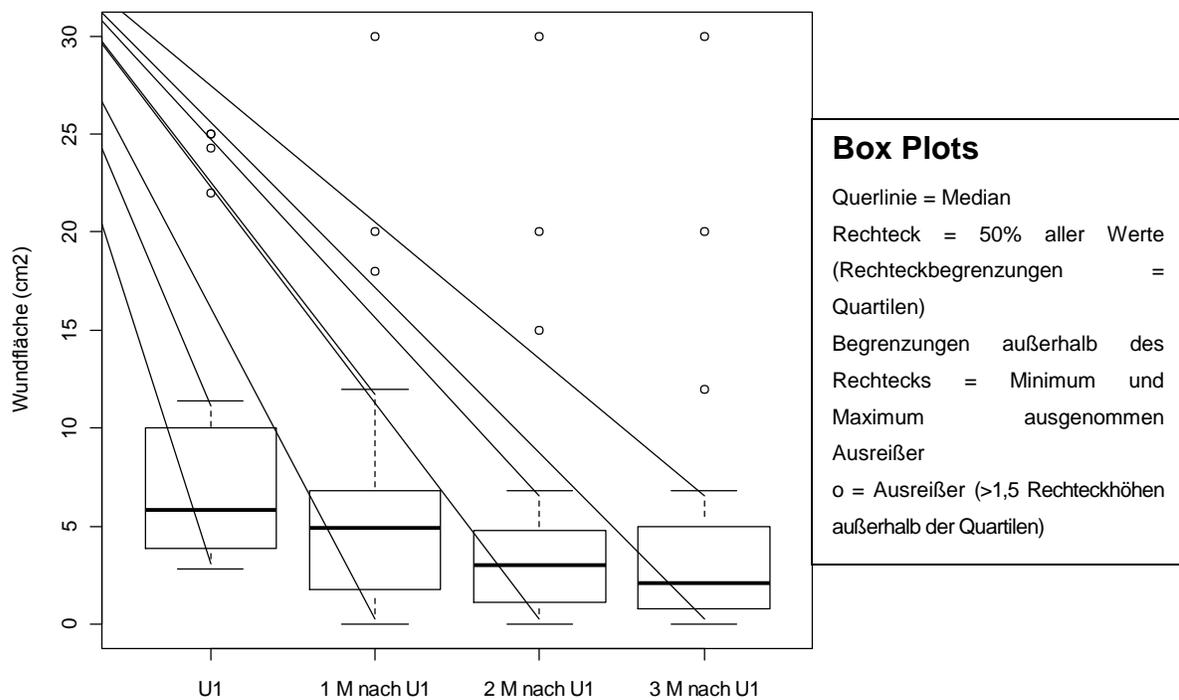
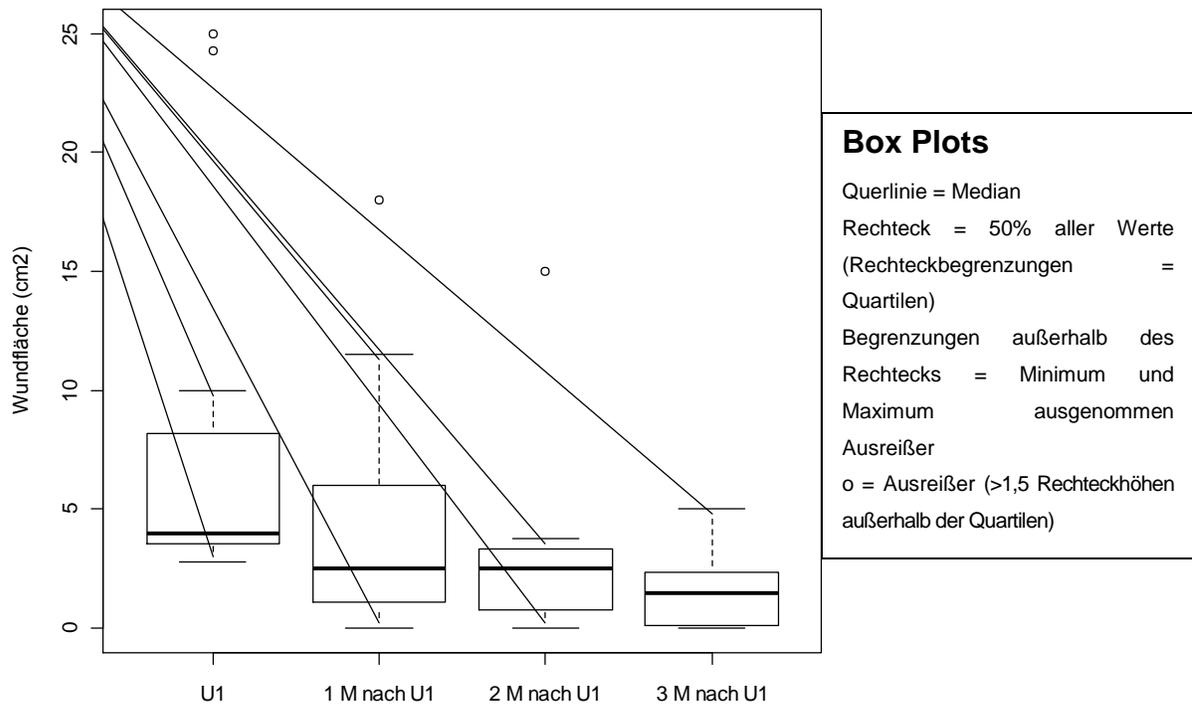


Abb. 6:

Wundfläche zu U1 sowie 1, 2 und 3 Monate danach [cm²] (PP)

Die Wundfläche zu U 1 bzw. 1, 2 und 3 Monaten nach U1 Suprathel[®]-Therapie hat sich unter 5 cm² verkleinert.



4.2.3.2 Abnahme der Wundschmerzen

Zum Untersuchungszeitpunkt U 1 litten 73 % der Patienten unter Ulcus bedingten Schmerzen. Bei der Untersuchung U 2 waren dann 93 % der Patienten (PP) bzw. 82 % der Patienten (ITT) vollkommen schmerzfrei.

Tabelle 5

<i>Wundschmerz kategorisiert</i>		
Parameter	<i>ITT</i>	<i>PP</i>
Kein Wundschmerz zu U1 [%] [°]	27	27
Kein Wundschmerz zu U2 [%] [°]	82	93
Kein Wundschmerz 1 Monat nach U1 [%] [°]	41	40
Kein Wundschmerz 2 Monate nach U1 [%] [°]	55	60
Kein Wundschmerz 3 Monate nach U1 [%] [°]	59	73

[°] Hauptzielparameter

Abb. 7:

Wundschmerz zu U1 und U2 [VAS] (ITT)

Zwei Patienten (ITT) zeigten bei der Untersuchung U 2 einen Wundschmerz von circa 7 bzw. von circa 5 auf der visuellen Analogskala (VAS). Bei einem dritten Patienten war der Wundschmerz bei ca. 1 auf der visuellen Analogskala (VAS) lokalisiert. Die restliche Population der Patienten war bei U2 schmerzfrei.

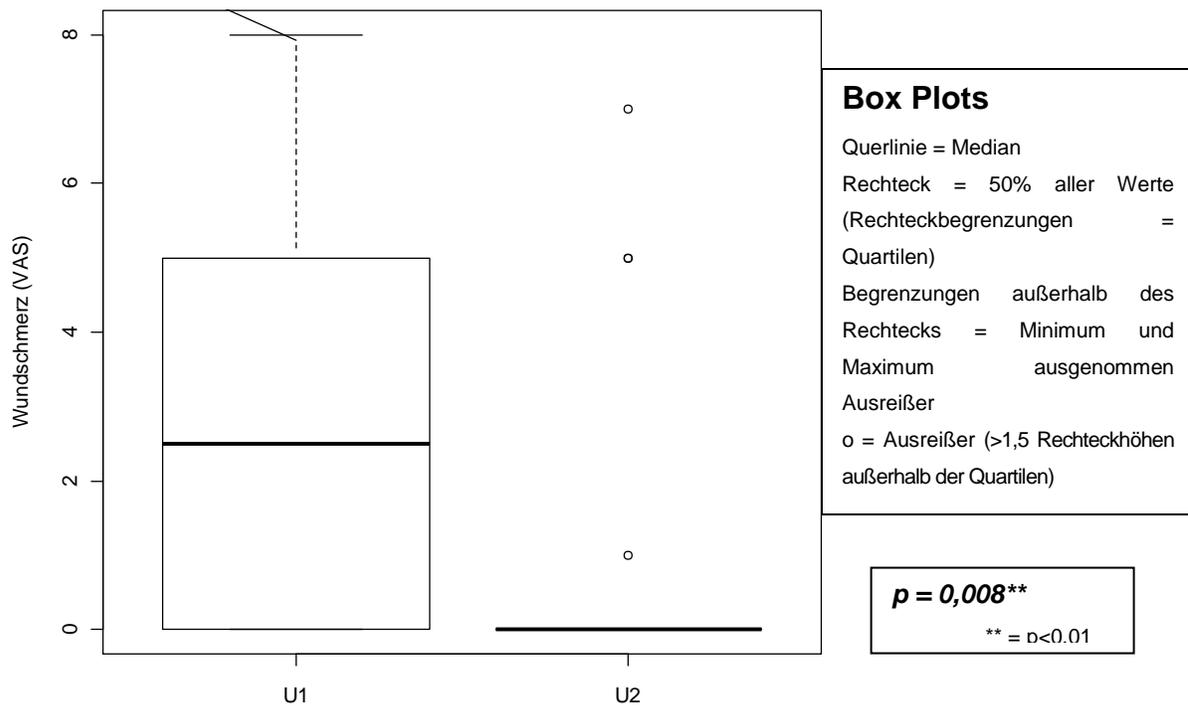


Abb. 8:

Wundschmerz zu U1 und U2 [VAS] (PP)

Der Wundschmerz bei U2 war nur bei einem Patienten unter 2 auf der visuellen Analogskala (VAS), die restlichen Patienten waren bei U2 schmerzfrei.

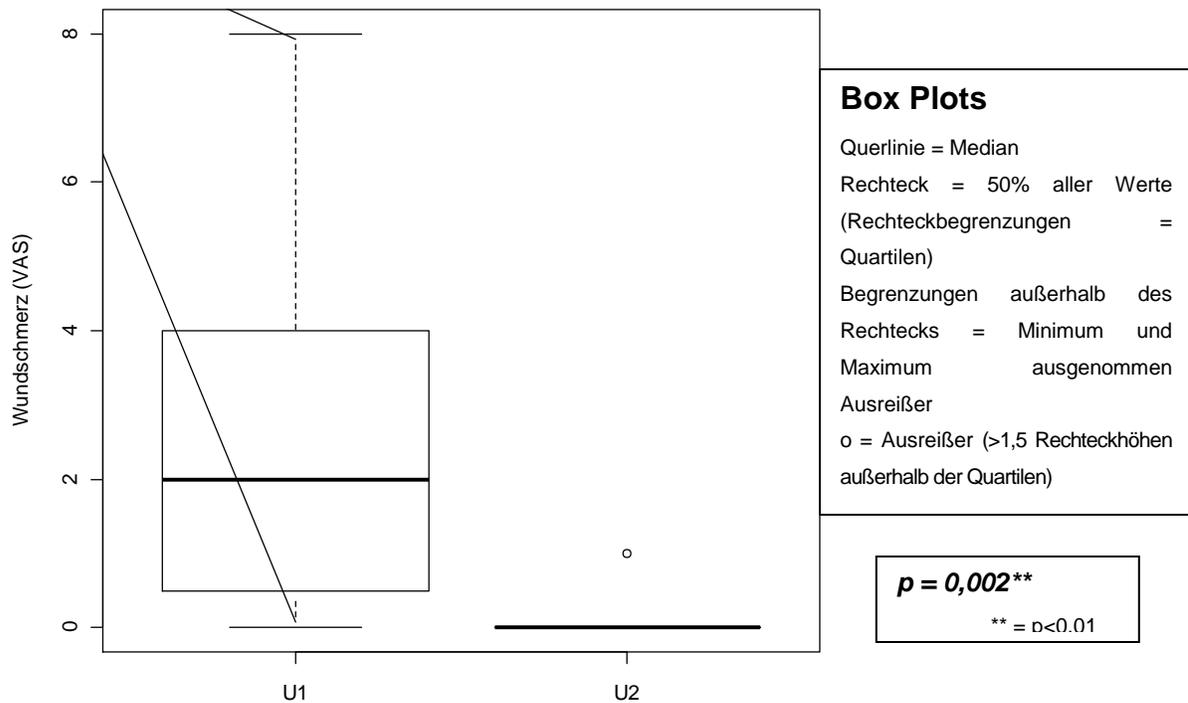


Abb. 9:

Wundschmerz zu U1 sowie 1, 2 und 3 Monate danach [VAS] (ITT)

Der Wundschmerz nach 3 Monaten Suprathel[®]-Therapie lag nur bei einem Patienten bei 7 auf der visuellen Analogskala (VAS), bei den restlichen Patienten lag er unter 2.

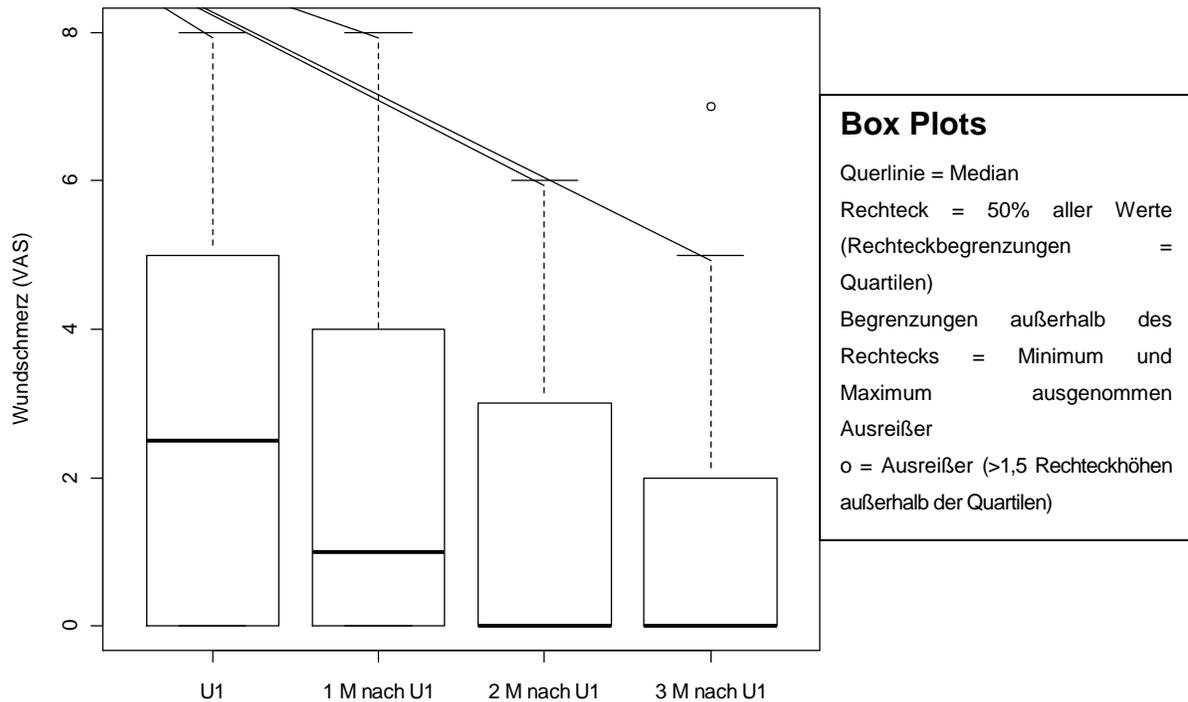
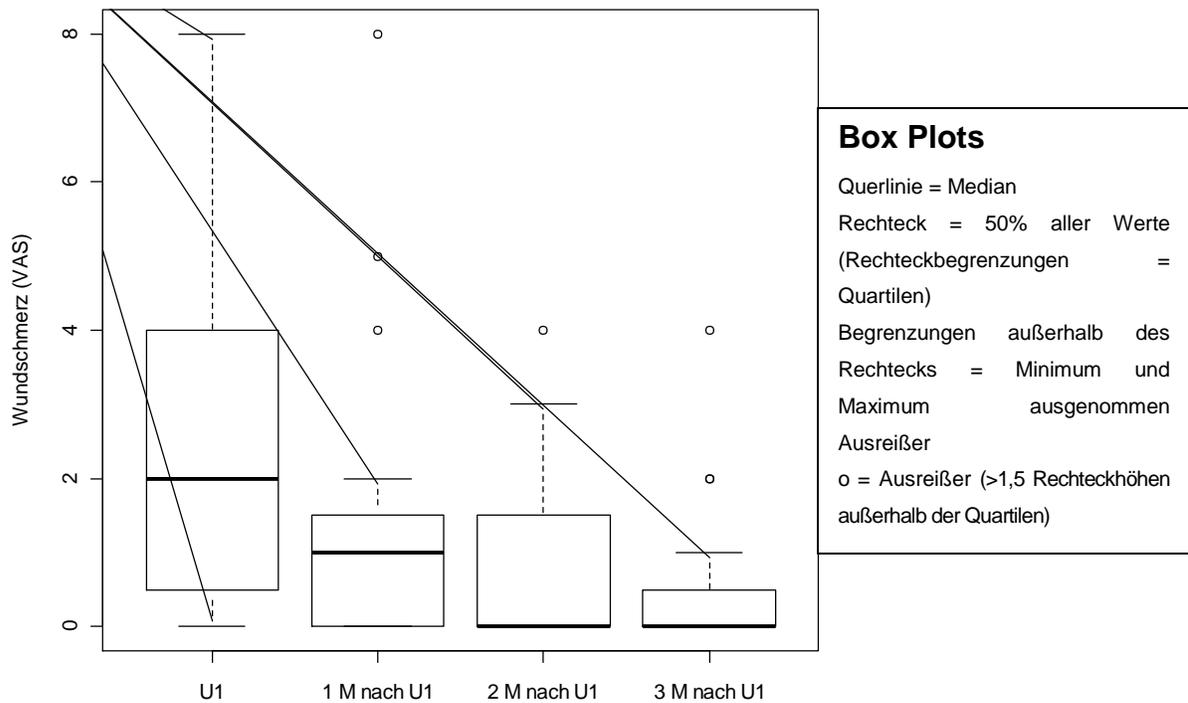


Abb. 10:

Wundschmerz zu U1 sowie 1, 2 und 3 Monate danach [VAS] (PP)

Der Wundschmerz war durchschnittlich nach 1, 2 und 3 Monate Suprathel[®] Therapie deutlich unter 2 auf der visuellen Analogskala. 1, 2 und 3 Monate nach U 1 betrug der Wundschmerz bei einem Patienten den Wert 4 auf der visuellen Analogskala. 3 Monate nach U 1 wurde der Wundschmerz bei einem zweiten Patienten den Wert 2 auf der visuellen Analogskala zugewiesen.

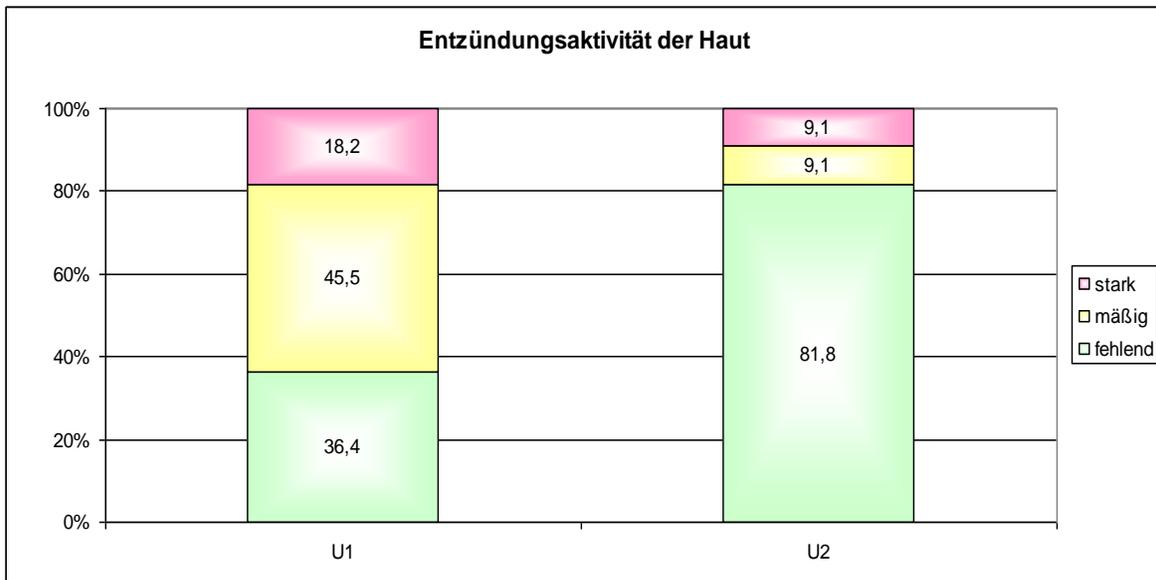


4.2.3.3 Abnahme der Entzündungsaktivität

Abb. 11:

Entzündungsaktivität der Haut zu U1 und U2 [Kategorien] (ITT)

81,8 % der Patienten (ITT) erreichten zu U2 einen entzündungsfreien Zustand der Haut.



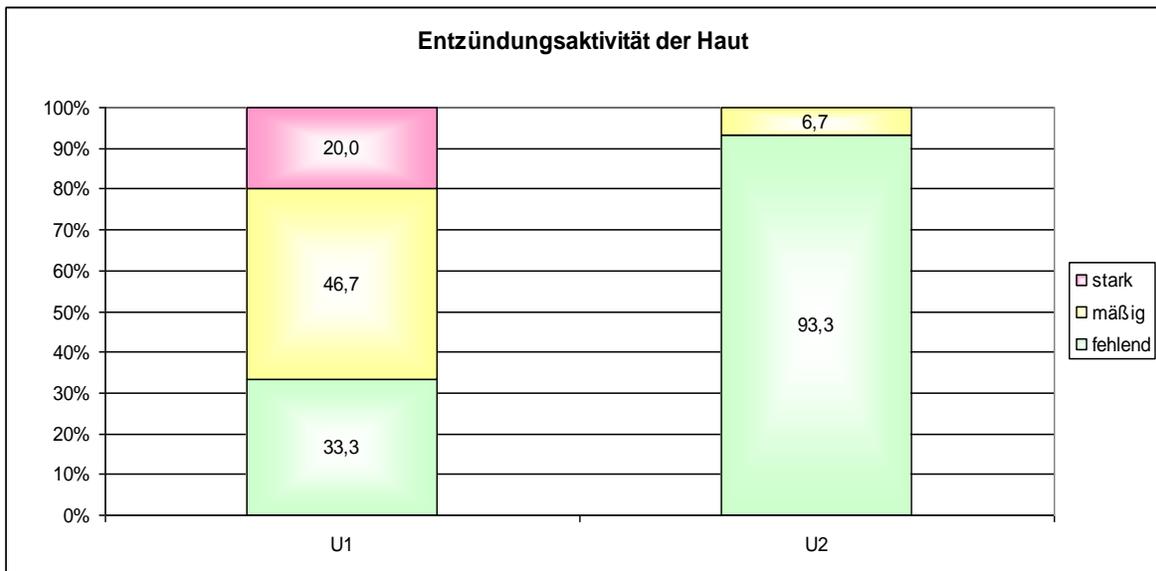
$p = 0,018^*$

* = $p < 0.05$

Abb. 12:

Entzündungsaktivität der Haut zu U1 und U2 [Kategorien] (PP)

Die fehlende Entzündungsaktivität der Haut zu U 2 betrug 93,3%.



$p = 0,004^{}$**

**** = $\alpha < 0.01$**

4.2.3.4 Änderung der Wundoberfläche

Abb. 13:

Wundoberfläche zu U1 und U2 [Kategorien] (ITT)

81,8 % (ITT) der Patienten zeigten zu U2 eine zufriedenstellende Wundoberfläche unter der Suprathel[®]-Behandlung.

Eine zufriedenstellende Wundoberfläche lässt sich durch die folgenden Merkmale charakterisieren: sauber, oberflächlich, granulierend, epithelisierend und wenig sezernierend. Die Merkmale einer nicht zufriedenstellenden Wunde zeichnen sich durch eine tiefe, belegte, nekrotische und vermehrt sezernierende Wundoberfläche.

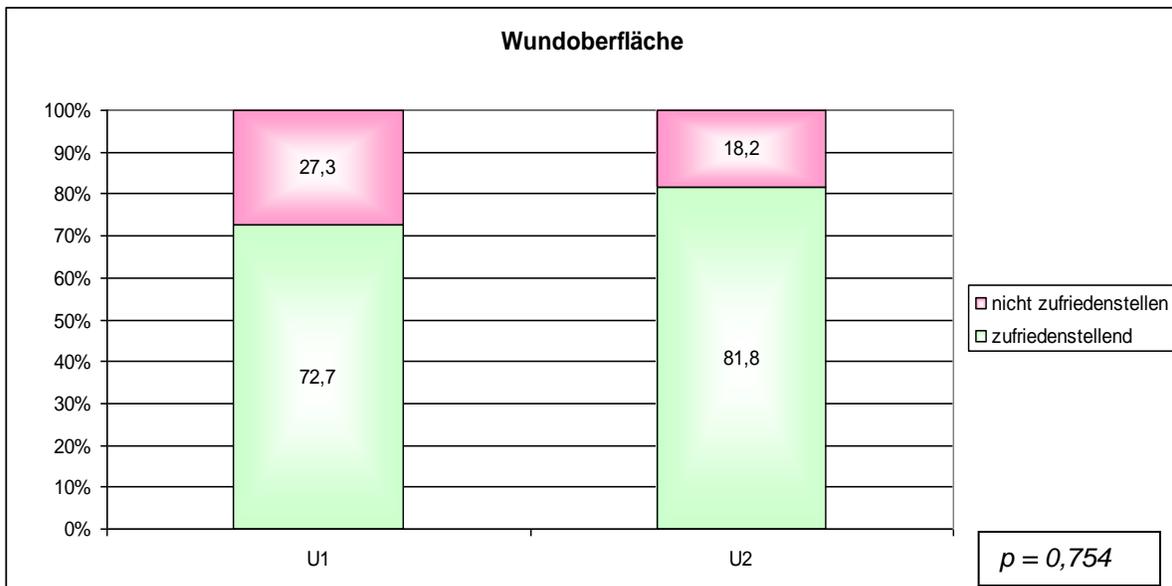
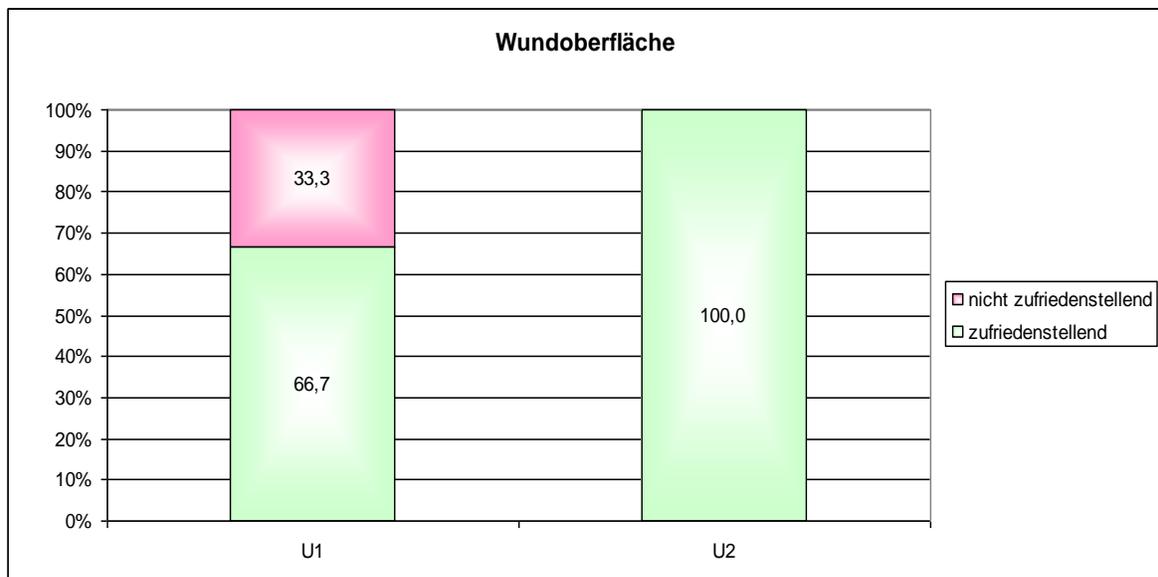


Abb. 14:

Wundoberfläche zu U1 und U2 [Kategorien] (PP)

Zu U 2 war die Wundoberfläche in der gesamten Patientenpopulation, die in der PP Analyse aufgenommen wurde, zufriedenstellend.



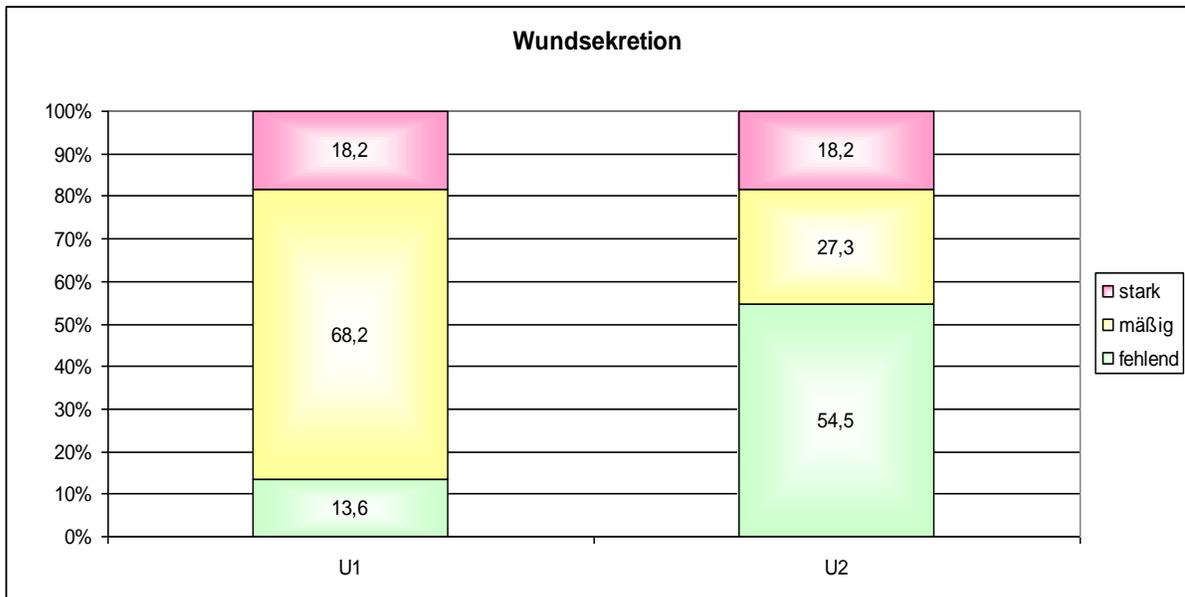
$p = 0,102$

4.2.3.5 Abnahme der Wundsekretion

Abb. 15:

Wundsekretion zu U1 und U2 [Kategorien] (ITT)

Unter der Suprathel[®]-Therapie erreichten 54,5 % (ITT) der Patienten einen Wundzustand ohne Sekretion.

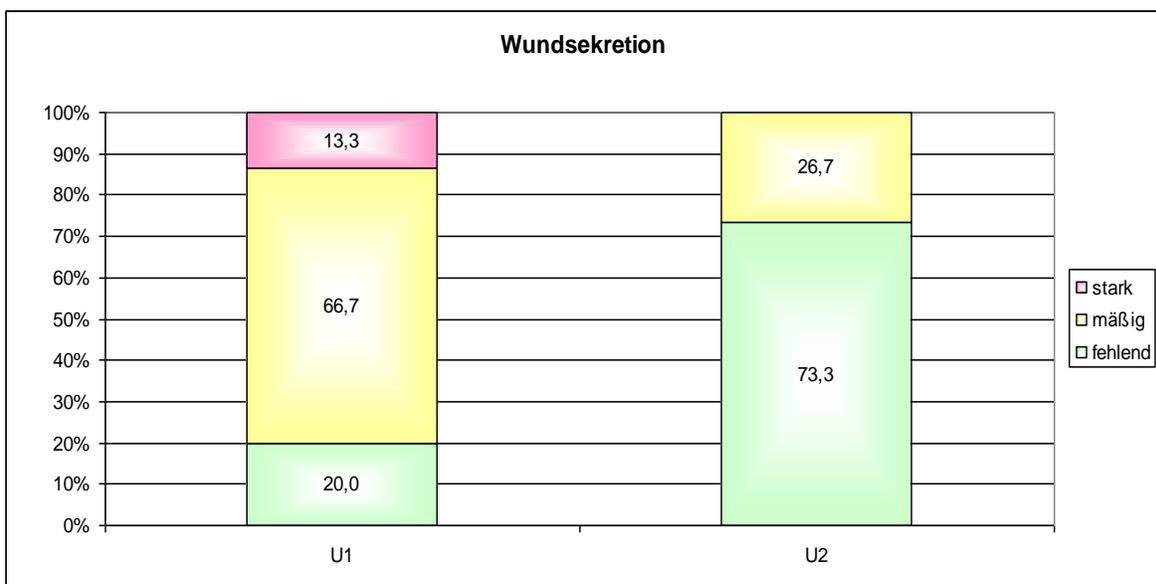


$p = 0,068$

Abb. 16:

Wundsekretion zu U1 und U2 [Kategorien] (PP)

Die fehlende Wundsekretion zu U 2 betrug 73,3%.



$p = 0,018^*$
* = $p < 0.05$

4.2.3.6 Zusammenfassung der Zielparameter

Bei 15 Studienpatienten (PP) bzw. bei 22 Studienpatienten (ITT) hat sich die Wundfläche zwischen der Eingangsuntersuchung U1 und der Abschlussuntersuchung (U2) zu 100 % (PP) bzw. 97 (ITT) verändert. Sie ist im Durchschnitt 3,7 cm² (PP) bzw. 3,2 cm² (ITT) kleiner geworden und bei 73 % (PP) bzw. 50% (ITT) der Patienten ist sie vollständig abgeheilt. Die Entzündungsaktivität sowie die Wundsekretion hatten sich bei 60% (PP) bzw. 41% (ITT) der Patienten gebessert.

Tabelle 6

<i>Wirksamkeitsparameter</i>		
Parameter	<i>ITT</i>	<i>PP</i>
Änderung d. Wundfläche zw. U1 u. U2 [%] [°]	97	100
Änderung d. Wundfläche zw. U1 u. U2 [cm ²] [°]	3,2	3,7
Änderung d. Wundschmerzes zw. U1 u. U2 (VAS) [-] [°]	1,0	2,0
Änderung d. Entzündungsaktivität d. Haut zw. U1 u. U2	41/54/5	60/40/0
Änderung d. Wundoberfläche zw. U1 u. U2 (b/g/s [#]) [%]	23/68/9	33/67/0
Änderung d. Wundsekretion zw. U1 u. U2 (b/g/s [#]) [%]	46/36/18	60/33/7
Abheilung des Ulcus (ja/nein) [%]	50/50	73/27

[°] Hauptzielparameter; [#] besser/gleich/schlechter (b/g/s[#])

1) Wundgröße (Hauptzielparameter)

Bei 11 Patienten kam es innerhalb von 24 Wochen zur vollständigen Wundabheilung, d.h. bei 73 % (PP) bzw. bei 50 % (ITT) der Studienteilnehmer. Die mediane Abheilungszeit bei obigen 11 Patienten, innerhalb der festgelegten 24 Wochen, betrug 115 Tage (Minimum 28 Tage und Maximum 153 Tage).

Die Wundfläche verkleinerte sich zwischen U 1 und U 2 zu 100 % (PP) bzw. zu 97 % (ITT).

2) Nebenziele

1. Im Verlauf der Studie konnte eine Regression der Wundschmerzen festgestellt werden. Bei U 2 waren 93% der Patienten schmerzfrei (PP).

2. Die Entzündungsaktivität der Haut zwischen der Untersuchung U1 und der Untersuchung U2 verbesserte sich bei 60% der Patienten in der PP-Analyse bzw. 41 % (ITT), bei 40 % der Patienten blieb die Entzündungsaktivität konstant (PP) bzw. 54 % (ITT), und bei keinem der Patienten kam es zu einer Progression der Entzündung.

3. Die Wundoberfläche zwischen U 1 und U 2 zeigte bei 33 % der Studienteilnehmer (PP) bzw. 23 % (ITT) eine Verbesserung (Wundoberfläche sauber, beginnende Granulation).

4. Eine Zunahme der Wundsekretion konnte bei 7 % der Patienten festgestellt werden (PP) bzw. 18 % (ITT).

4.3 Anwendungsprobleme

Beim Einsatz von Suprathel[®] konnten keine Anwendungsschwierigkeiten beobachtet werden. Die Compliance der Patienten war mit 79% (PP) bzw. 74 % (ITT) als gut zu beurteilen.

4.4 Unerwünschte Ereignisse

Zwei der Studienpatienten, also 9% der Fälle (ITT), zeigten während ihrer Teilnahme an der Studie je ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event). Diese beiden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse hingen aber nicht mit der Suprathel[®]-Anwendung zusammen.

Im ersten Fall kam es zu einer Luxation des oberen Sprunggelenks mit neu entstandener Wunde. Nach Entwicklung einer nachfolgenden septischen Komplikation kam es anschließend zu einer konsekutiven Majoramputation (Fall 1).

Beim zweiten Patienten wurde ein Plattenepithelkarzinom (primärer Fehleinschluss) bei vorbestehender Läsion und nach histologischem Nachweis diagnostiziert (Fall 2).

Nicht gravierende wahrscheinliche Suprathel[®]-Nebenwirkungen (Suspected Adverse Reactions) wurden bei zwei Studienteilnehmern (9 % ITT) festgestellt.

Der erste Patient zeigte eine erhabene Wunde über das Hautniveau wachsend (Fall 3).

Beim zweiten Patienten wurde die Wundfläche größer, die Wundumgebung zeigte sich mazeriert. Dabei kam es zu einer übermäßigen Granulation und der Sekundärverband wurde durchnässt (Fall 4).

Neben den erwähnten Ereignissen (Adverse Events, AEs) wurden weitere drei dokumentiert.

Einer der Studienteilnehmer entwickelte am oberen Sprunggelenk Schmerzen (Fall 5).

Beim Fall 6 entstand eine kleine oberflächliche Hautläsion neben dem eigentlichen Ulcus cruris, verursacht wahrscheinlich durch die Reibung des Deckverbandes oder des Schuhrandes.

Bei einem weiteren Fall (Fall) 7 kam es zur Wundinfektion; Rötung, Überwärmung und Aufquellung.

Die oben genannten 7 Patienten wurden als Drop Outs eingestuft (32 %).

Zwei Patienten (9 % ITT) entwickelten während der Studienteilnahme einen Abszess oder ein Erysipel. Fünf Patienten (23 % ITT; 0% PP) zeigten eine deutlich messbare Größenzunahme des Ulcus. Diese Fälle wurden nicht als unerwünschte Ereignisse angesehen sondern vielmehr als mögliche Krankheitsverläufe.

4.5 Statistik / Probleme wegen Drop-Outs

Die Studie konnte nicht prüfplangemäß beendet werden, da die geplante Anzahl von 20 valid Cases (für die PP-Analyse geeignete Fälle) nicht erreicht wurde. 7 Patienten (32 %) mussten dabei als Drop-Outs eingestuft werden.

Dennoch, die statistische Auswertung von 15 verbliebenen Patienten zeigte bei 11 Patienten entsprechend 73% (PP) und 50 % (ITT) eine vollständige Wundheilung vor dem Verstreichen des maximalen Behandlungszeitraums von 6 Monaten.

5. Diskussion

In unserem Studienverlauf hat sich gezeigt, dass die Anwendung von Suprathel[®] auf chronischen, oberflächlichen, schmerzhaften Wunden, bei denen die vorausgegangene herkömmliche Wundtherapie nicht zur Abheilung geführt hat, sowohl zu Schmerzfreiheit entsprechend 93% (PP) und 82 % (ITT), als auch zur konsekutiven Wundheilung führen kann 73 % (PP) bzw. 50 % (ITT).

Hervorzuheben ist die sehr gute Verträglichkeit von Suprathel[®] in der Behandlung von Ulcus cruris, vergleichbar mit der bei der Behandlung von Verbrennungswunden (38, 39, 40).

Wichtig beim Einbringen des Suprathels[®] auf die Wunde ist die genaue Anpassung der Wundaufgabe entsprechend der Wundform, um jegliche Überlappung mit den Wundrändern auszuschließen. Dadurch lassen sich Mazerationen der benachbarten Haut vermeiden.

Bei stark sezernierenden Wunden empfiehlt sich eine zweimalige Auswechslung des Verbandes in der Woche. Anschließend kann der Verbandwechsel einmal wöchentlich bzw. 10 bis 14 täglich erfolgen.

Die Behandlung mit Suprathel[®] kann nicht nur im stationären sondern auch im ambulanten Bereich durchgeführt werden.

Zu erwähnen ist auch die gute Verträglichkeit und die Akzeptanz in der Reihe der Patienten. Dabei waren nur zwei leichte Nebenwirkungen aufgetreten, die im direkten Zusammenhang mit der Wundaufgabe zu sehen sind. Zusammenfassend stellt der Suprathel[®] Wundverband eine neue Alternative in der Behandlung des therapierefraktären Ulcus cruris dar (41).

Die hohe Compliancerate von 79 % PP, bzw. 74 % ITT von der Seite der Patienten als auch die gute Akzeptanz von Seite der Ärzte, zeigt eine exzellente Praktikabilität dieser Wundaufgabe.

Obwohl die vorliegende Studie nicht planmäßig abgeschlossen werden konnte, liefern die erfassten Daten bezüglich der Wirksamkeit, neue Anhaltspunkte zur Anwendbarkeit von Suprathel[®] in der Behandlung des Ulcus cruris.

Festzustellen ist, dass das Fehlen der Kontrollgruppe beim Einkohortendesign als auch die subjektive Beurteilung von z.B. Wundschmerz, Wundzustand zu einem gesteigerten Verzerrungspotential führen könnten.

So sind im vorliegenden Fall „Placeboeffekte“ durch erhöhte Motivation und/ oder Sensibilisierung der Studienteilnehmer sowie eine gesteigerte Compliance bei Beachtung bzw. bei der Durchführung der Therapiemaßnahmen möglich. Weitere Faktoren, die das Ulcus-Outcome relevant beeinflussen könnten, wären z.B. ein subjektiver Einfluss des Behandlers auf die Wundbeurteilung und eine subjektive Einschätzung des Studienteilnehmers auf die Schmerzbeurteilung sowie ein schwer abschätzbarer Heilungsverlauf ohne Suprathel[®] Behandlung (Folge der Standardbehandlung und der natürlichen Heilung).

6. Zusammenfassung

Suprathel[®] wurde bisher ausschließlich bei Brandwunden eingesetzt und erzielte im Vergleich zu konventionellen Wundverbänden eindeutig bessere Ergebnisse (42).

Auch im Vergleich zu anderen Wundauflagen wie Mepilex, verursachte Suprathel[®] weniger Schmerzen und Blutungen (43).

Bei Vergleich zu allogenen Hauttransplantaten war Suprathel[®] ebenfalls vorteilhaft (44).

Diese hervorragenden Ergebnisse im Bereich der Verbrennungstherapie sowie erfolgreiche Einzelfallanwendung in Behandlung des Unterschenkelgeschwürs haben uns Anlass gegeben den Stellenwert von Suprathel in der Lokalthherapie des Ulcus cruris zu überprüfen, weswegen diese multizentrische, prospektive Studie mit Einkohortendesign durchgeführt wurde.

Zusammenfassend wurden in diese multizentrische, prospektive Studie, 15 Patienten mit therapieresistentem Ulcus cruris (älter als 3 Monate) nach erfolgloser operativer oder konservativer Vorbehandlung eingeschlossen. Die maximale Ulcusgröße wurde auf 25 cm² begrenzt.

Die Behandlungsdauer wurde auf ein maximales Zeitintervall von 6 Monaten begrenzt. Initial erfolgte ein lokales Wunddebridement und eine Wundreinigung mit Octenisept[®]. Das Suprathel[®] wurde entsprechend der Wundgröße passend zurechtgeschnitten und glatt unter sterilen Bedingungen auf das Wundareal aufgelegt um die Hautmazeration zu vermeiden. Über das Suprathel[®] kam entweder eine Paraffingaze wie das Jelonet oder eine hydroaktive Salbenkomresse wie z.B. das Hydrotüll[®] und anschließend ein steriler Kompressenverband.

Der erste Verbandwechsel erfolgte nach 3 bis 4 Tagen, danach einmal wöchentlich. Bei starker Wundsekretion führten wir den Verbandwechsel zweimal in der Woche durch.

Die 15 Patienten aus den 6 Prüfzentren (78 %, m/w: 67/33 %) wurden in die Per-Protokoll-Analyse (PP) eingeschlossen.

Eine vollständige Wundheilung konnte bei 73 % der Patienten (PP) bzw. bei 50 % (ITT) erreicht werden.

Die mediane Abheilungszeit betrug 115 Tage (28-153 Tage).

Die Schmerzfreiheit konnte bei 93% der Patienten (PP) erreicht werden. Eine Verkleinerung der Wundfläche wurde bei allen Studienpatienten, also bei 100% (PP) der Patienten erreicht.

Die Entzündungsaktivität der Haut (besser, gleich, schlechter 60/40/0 % (PP) bzw. 41/54/5 % (ITT) war eher gering ausgeprägt.

Als Nebenwirkungen waren zwei aufgetreten bei insgesamt 2000 Behandlungstage:

- 1.Wunde mit überschießender Granulation,
- 2.Wundflächenvergrößerung durch Wundumgebungsmazeration bei übermäßiger Granulation und zunehmender Sekretion.

In der Studie können als positive Resultate folgende Punkte erhoben werden:

- 1.Die vollständige Wundabheilung 73 % (PP), bzw. 50 % (ITT),
- 2.Die Schmerzfreiheit 93 % (PP), bzw. 82 % (ITT),
- 3.Sehr gute Verträglichkeit,
- 4.Behandlung stationär / ambulant möglich,
- 5.Wundbehandlung einfach und leicht durchführbar,
- 6.Multizentrische, prospektive Studie mit standardisierter Behandlung.

Als Schwäche der Studie kann erwähnt werden:

- 1.Bei Eingruppendesign: das Fehlen der Kontrollgruppe

Aus unserer Sicht rechtfertigen diese Studienergebnisse weitere Untersuchungen zur Ulcustherapie mit Suprathel®.

7. Literaturverzeichnis

1. Hach W (2007) Venen Chirurgie, zweite Auflage, 1-4, 280-281, by Schattauer GmbH, Hölderlinstrasse 3, 70174 Stuttgart, Germany
2. Dissamond J (2005) Ulcus cruris - Genese, Diagnostik und Therapie, 1 Auflage, 13, by UNI-MED Verlag AG 28323 Bremen, Germany
3. Gallenkemper G, Bulling B (1998) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum. Phlebologie 27: 60-64
4. Hach W, Bork-Wölver L (1983) Initial study of the venous disease patient, ZFA (Stuttgart) 59, 27:1465-70
5. Hach W (1985) Varicose veins of the deep perforating veins - a typical phlebologic disease picture Vasa 14, 2:155-7
6. Blauschun U (2004) Aktuelle ökonomische Aspekte in der Therapie des Ulcus cruris - eine Übersicht. Vasomed 16:61-64
7. 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 zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. Phlebologie 32:1-14
8. Wienert V (1999) Epidemiology of leg ulcers. Curr Probl Dermatol 27: 65-69
9. Dissamond J (2010) Genese des chronischen Ulcus cruris, aktuelle epidemiologische Daten. Vasomed 22:10-11
10. Dissamond J (2005) Ulcus cruris - Genese, Diagnostik und Therapie 1 Auflage, 14, by UNI-MED Verlag AG 28323 Bremen, Germany
11. Dissamond J (2005) Ulcus cruris - Genese, Diagnostik und Therapie 1 Auflage, 15, by UNI-MED Verlag AG 28323 Bremen, Germany
12. Widmer LK, Stählin HB, Nissen C, Da Silva (Hrsg) (1978) Venen-, Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen, Prospektiv-epidemiologische Untersuchung Baseler Studie I-III 1959-1978. Hans Huber Bern, Stuttgart, Wien
13. Nicolaidis 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

14. Hach W (1981) Die Erhaltung eines transplantationswürdigen Venensegmentes bei der partiellen Saphenaresektion als Operationsmethode der Stammvarikose. *Phlebol Proktol* 10:171-173

15. Browse NL, Burnand KG (1982) The cause of venous ulceration, *Lancet*. 31, 2 (8292):243-245

16. Walzog B, Gaehtgens P (2000) Adhesion Molecules: The Path to a New Understanding of Acute Inflammation, *News Physiol Sci* 15:107-113

17. Kieserwetter H, Jung F, Jünger M, Marx U, Koscielny J (1994) Chronic venous insufficiency: Only a macro or also microangiopathy? *Clin Hemorheol* 14: 65-78

18. Hach W, Hach Wunderle V, Präve F (2000) Die Graduierung der chronischen venösen Insuffizienz. *Gefäßchirurgie* 5:255-261

19. Dissamond J (2005) *Ulcus cruris - Genese, Diagnostik und Therapie* 1 Auflage, 16, by UNI-MED Verlag AG 28323 Bremen, Germany

20. Hach W, Langer C, Schirmers U (1983) Das arthrogene Stauungssyndrom. *VASA* 12, 109-115

21. Hach W, Gerngroß H, Präve F, Sterk J, Willi C, Hach-Wunderle V (2000) Kompartmentsyndrome in der Phlebologie. *Phlebologie* 29:1-26

22. Diehm C, Kareem S, Lawall H (2004) Epidemiology of peripheral arterial disease. *VASA* 33:183-189

23. Dissamond J (2005) *Ulcus cruris - Genese, Diagnostik und Therapie* 1 Auflage, 22, by UNI-MED Verlag AG 28323 Bremen, Germany

24. Dissamond J (2004) *Ulcus cruris hypertonicum (Martorell)* *ZfW* 3:134-135

25. Dissamond J (2005) *Ulcus cruris - Genese, Diagnostik und Therapie* 1 Auflage, 24, by UNI-MED Verlag AG 28323 Bremen, Germany

26. Lamprecht P (2013) Systemic vasculitides: revised nomenclature, new therapeutic strategies. *Dtsch Med Wochenschr.* 138:651-654

27. Knab J, Dissemond J (2003) Ulcus cruris bei rheumatoider Arthritis. ZfW.6:248-249
28. Körber A, Grabbe S, Dissamond J (2005) Die Polyarteriitis nodosa, eine seltene Ursache chronischer Wunden. Wundforum 1:15-17
29. Dissemond J (2005) Ulcus cruris - Genese, Diagnostik und Therapie, 1 Auflage, 28, by UNI-MED Verlag AG 28323 Bremen, Germany
30. Dissemond J (2005) Pyoderma gangränosum. ZfW. 2:80-81
31. Reid SD, Ladizinski B., Lee K., Baibergenova A, Alavi A (2013) Update on necrobiosis lipoidica: A review of etiology, diagnosis, and treatment options, J Am Acad Dermatol 69, 5:783-91
32. Hach W (2007) Venen Chirurgie, zweite Auflage, 295, by Schattauer GmbH, Hölderlinstrasse 3, 70174 Stuttgart, Germany
33. Dissemond J (2005) Ulcus cruris - Genese, Diagnostik und Therapie 1 Auflage, 31, by UNI-MED Verlag AG 28323 Bremen, Germany
34. O` Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T (2000) Systemic review of wound care management, antimicrobial agents for chronic wounds, diabetic foot ulceration. Health Technol Assesment 4:1-237
35. Dissemond J (2009) Ulcus cruris – Grundlagen, Diagnostik und Therapie, 3. Auflage, UNI-MED, Bremen London Boston
36. Uhlig C, Rapp M, Hartmann B, Hierlemann H, Planck H, Dittel KK (2007) Suprathel - An innovative, resorbable skin substitute for the treatment of burn victims. Burns 33, 2:221-229
37. Schwarze H, Küntscher M, Uhlig C, Hierlemann H, Prantl L, Noack N, Hartmann B (2007) Suprathel, a new skin substitute, in the management of donor sites of split-thickness skin grafts: results of a clinical study. Burns 33, 7:850-854
38. Uhlig C, Rapp M, Dittel KK (2007) New strategies for the treatment of thermally injured hands with regard to the epithelial substitute Suprathel. Handchir Mikrochir Plast Chir 39, 5:314-319
39. Kamolz LP, Lumenta DB, Kitzinger HB, Frey M (2008) Tissue engineering for cutaneous wounds: An overview of current standards and possibilities. Aktueller Stand und Möglichkeiten der Wundbehandlung durch Tissue engineering. Eur Surg 40, 1:19–26

40. Pfurtscheller K, Zobel G, Roedl S, Trop M (2008) Use of Suprathel dressing in a young infant with TEN. *Pediatr Dermatol* 25, 5:541-543
41. Shubitidze D, Rapp M, Strölin A, Beckert S, Ghahremani M, Kiparski S, Klemm K (2013) Lokalthherapie des Ulcus cruris mit einer neuen Wundauflage Suprathel®, *Gefäßchirurgie* 18, 5:462-463
42. Keck M, Selig HF (2012) The use of Suprathel® in deep dermal burns: first results of a prospective study. *Burns* 38, 3:388-395
43. Kaartinen IS, Kuokkanen HO (2011) Suprathel(®) causes less bleeding and scarring than Mepilex(®) Transfer in the treatment of donor sites of split-thickness skin grafts. *J Plast Surg Hand Surg* 45, 5:200-203
44. Lindford AJ, Kaartinen IS, Virolainen S, Vuola J (2011) Comparison of Suprathel® and allograft skin in the treatment of a severe case of toxic epidermal necrolysis. *Burns* 37, 7:67-72

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption und Durchführung der Studie mit dem Titel „Prospektive Multicenterstudie für eine neue Lokalthherapie des Ulcus cruris mit einer resorbierbaren Wundabdeckung (Suprathel®)“ erfolgte durch Ärzte der folgenden 6 Prüfzentren:

- Klinik für Gefäßchirurgie, vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie (Ärztlicher Direktor Dr. Klaus Klemm) des Marienhospitals Stuttgart
- Klinik für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie mit angeschlossenen Zentrum für Schwerbrandverletzte (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Ulrich Liener, Klinischer Prüfer Dr. Matthias Rapp) des Marienhospitals Stuttgart
- Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Tübingen (Klinischer Prüfer PD. Dr. Stefan Beckert)
- Hautklinik der Universitätsklinik Tübingen (Klinischer Prüfer Dr. Anke Strölin)
- Kreiskliniken Esslingen, Paracelsus Krankenhaus: Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Gefäßchirurgie (Klinischer Prüfer Dr. Sylvia von Kiparski)
- Kreisklinik Groß-Umstadt: Klinik für Plastische und Ästhetische Chirurgie/ Gesichtschirurgie (Klinischer Prüfer Dr. Mostafa Ghahremani)

Studienleiter war Dr. Klaus Klemm. Die Studie wurde im Marienhospital Stuttgart von Dr. Klaus Klemm und Oberarzt Dr. Matthias Rapp betreut.

Der Sponsor der Studie war PolyMedics Innovations GmbH, Denkendorf, Deutschland und der Projektverantwortliche Dr. Helmut Hierlemann.

Die hier vorliegende Promotionsarbeit basiert auf Studiendaten und erforscht eine neue Lokalthherapie des Ulcus cruris mit der resorbierbaren Wundabdeckung (Suprathel®).

Die Aufklärungsgespräche, die regelmäßigen Klinischen Untersuchungen der Probanden sowie das Sammeln der Probandendaten nach dem festgelegten

Studienplan durch Dr. Klaus Klemm, wurden im Marienhospital Stuttgart von mir durchgeführt.

Die statistischen Auswertungen der Daten, der in allen 6 Studienzentren eingeschlossenen Probanden, wurden von Dr. Wolfgang Schimetta, Qualitätsmanager der Arbeitsgruppe zur Systemoptimierung klinischer Forschungsprojekte ASOKLIF der Abteilung für Angewandte Systemforschung und Statistik der Johannes Kepler Universität Linz, durchgeführt.

Dr. Klaus Klemm hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Frau Prof. Monika Kellerer (Ärztliche Direktorin des Zentrums für Innere Medizin I des Marienhospitals Stuttgart) hat die vorläufige Endfassung des Manuskripts korrigiert.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Winnenden Januar 2016

9. Eigene Veröffentlichung

Shubitidze D, Rapp M, Strölin A, Beckert S, Ghahremani M, Kiparski S, Klemm K
(2013) Lokaltherapie des Ulcus cruris mit einer neuen Wundauflage Suprathel®,
Gefäßchirurgie 18, 5:462-463

10. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Kellerer für die Überlassung des Themas und die immer freundliche und geduldige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. Klaus Klemm, Ärztlicher Direktor der Klinik für Gefäßchirurgie, Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie, möchte ich für die hervorragende Leitung der Studie sowie für die stets aufmunternde und freundschaftliche Unterstützung herzlich danken.

Frau Dr. rer. nat. Simona Lang danke ich für ihre Anregungen für diese Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Phoebe Stuber und bei Frau Barbara Reistle für das sorgfältige Lesen dieser Arbeit bedanken.

Mein Dank geht auch an Herrn Dr. Mathias Rapp für den freundlichen Beistand.

11. Lebenslauf

Name: David (Rufname) Koba Shubitidze
Geburtsdatum: 04.01.1969
Geburtsort: Tbilisi (Republik Georgien)
Familienstand: Verheiratet, 3 Kinder
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schule:

1976-1986 Besuch der allgemeinbildenden Schule Rustavi
1986-1988 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
(Abitur) Tbilisi

Studium:

1989-1995 Studium der Humanmedizin an der Universität
Tbilisi
14.08.1995 Approbation als Arzt

Prüfungen:

08.1995 Staatsexamen
1. Innere Medizin
2. Allgemeinchirurgie
3. Gynäkologie
24.10.2007 Kenntnisprüfung an der Universität Ulm
08.06.2015 Facharztprüfung in der Gefäßchirurgie im
Bezirksärztekammer Nordwürttemberg

Arzt im Praktikum:

01.08.2006-31.10.2007 Praktisches Jahr in der Steinlach Klinik
Mössingen

Weiterbildungsassistent:

31.10.2007-29.02.2008 Anstellung als Assistenzarzt in der Steinlach
Klinik Mössingen

01.03.2008-08.06.2015 Anstellung als Assistenzarzt in der Klinik für
Gefäßchirurgie, Vaskuläre und Endovaskuläre
Chirurgie, im Marienhospital Stuttgart

08.06.2015-31.01.2016 Anstellung als Facharzt in der Klinik für
Gefäßchirurgie, Vaskuläre und Endovaskuläre
Chirurgie, im Marienhospital Stuttgart

Seit 01.02.2016 Anstellung als Oberarzt in der Klinik für
Gefäßchirurgie, Vaskuläre und Endovaskuläre
Chirurgie, im Klinikum Ludwigsburg

