

WUND MANAGEMENT

Sonderdruck

I. Lazareth, S. Meaume, M. Léa Sigal-Grinberg, P. Combemale,
T. Le Guyadec, A. Zagnoli, J. -L. Perrot, A. Sauvadet, S. Bohbot

**Bedeutung einer Silber freisetzenden Lipidokolloid-Wundauflage
beim venösen Ulcus cruris mit Entzündungszeichen,
die auf eine starke Bakterienbesiedlung hinweisen:
Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie**

*The Role of a Silver Releasing Lipido-colloid Contact Layer
in Venous Leg Ulcers Presenting Inflammatory Signs Suggesting
Heavy Bacterial Colonization: Results of a Randomized Controlled Study*

(Wundmanagement 2012; 1: 6–15)

Offizielles Mitteilungsorgan

Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW e. V.)

Österreichische Gesellschaft für Wundbehandlung
(AWA)

Schweizer Gesellschaft für Wundbehandlung (SAfW)

Wundnetz Kiel e. V.

Wundverbund Nord e. V.

Wundverbund Südwest e. V.

Wundzentrum Hamburg e. V.

Bedeutung einer Silber freisetzenden Lipidokolloid-Wundauflage beim venösen Ulcus cruris mit Entzündungszeichen, die auf eine starke Bakterienbesiedlung hinweisen: Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie*

The Role of a Silver Releasing Lipido-colloid Contact Layer in Venous Leg Ulcers Presenting Inflammatory Signs Suggesting Heavy Bacterial Colonization: Results of a Randomized Controlled Study

I. Lazareth, S. Meaume, M. Léa Sigal-Grinberg, P. Combemale, T. Le Guyadec, A. Zagnoli, J. -L. Perrot, A. Sauvadet, S. Bohbot

Zusammenfassung

Ziel: Die klinische Bedeutung von Silber bei der Behandlung chronischer Wunden ist nicht umfassend nachgewiesen. Hauptziel der vorliegenden klinischen Studie war die Untersuchung der Fragestellung, inwieweit eine neue Silber freisetzende Lipidokolloid-Wundauflage das Abheilen eines venösen Ulcus cruris mit auf eine starke bakterielle Besiedlung hinweisenden Entzündungszeichen und verzögerter Heilung im Vergleich zur gleichen Wundauflage ohne Silbersalz fördern kann.

Methode: Es handelte sich um eine unverblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, die Fälle von venösem Ulcus cruris mit mindestens 3 von 5 auf eine starke bakterielle Besiedlung hinweisenden klinischen Zeichen rekrutierte. Die Patienten wurden 4 Wochen lang mit Silber-Lipidokolloid-Wundauflagen ¹(*) (CLS für engl. „contact layer silver dressing“) oder Lipidokolloid-Wundauflagen (**)

(CL für „contact layer dressing“) behandelt. Anschließend wurden alle behandelten Ulzera über weitere 4 Wochen mit CL behandelt. In den ersten vier Wochen erfolgten wöchentlich und anschließend in den Wochen 6 und 8 Beurteilungen der Wunden und Bestimmungen der Wundfläche. Hauptwirksamkeitsendpunkt war die absolute Verkleinerung der Wundfläche (AD) in Woche 4 und Woche 8.

Ergebnisse: Es wurden 102 Patienten randomisiert und behandelt. Die Ulzera bestanden seit durchschnittlich fast 11 Monaten, bei 65 % handelte es sich um rezidivierende Ulzera und die mittlere Ulkusfläche betrug $20,0 \pm 17,8$ cm². Fast 80 % der behandelten Fälle von venösem Ulcus cruris stagnierten/verschlechterten sich unter der vorherigen Behandlung. In Woche 4 hatte die mittlere Oberfläche in der CLS-Gruppe um $6,5 \pm 13,4$ cm² (Median: 4,2 cm²) und in der CL-Gruppe um $1,3 \pm 9,0$ cm² (Median: 1,1 cm²) abgenommen ($p = 0,023$). In Woche 8 betrug die mediane Abnahme $5,9$ cm² vs. $0,8$ cm² ($p = 0,002$), was einer prozentualen Verkleinerung der Wunde um 47,9 % bzw. 5,6 % entspricht ($p=0,036$). Die mediane Wundheilungsgeschwindigkeit

betrug in der vierten Woche $0,145$ vs. $0,044$ cm²/Tag ($p = 0,009$) und blieb in der CLS-Gruppe auch nach Wechsel auf eine CL-Wundauflage bei diesen Patienten bis Woche 8 höher ($p = 0,001$). Die Odds-Ratio (multinominale logistische Regression) für die Wahrscheinlichkeit für eine Verkleinerung der Wundfläche um ≥ 40 % betrug bei den mit Silber behandelten Ulzera 2,7 (95 %-KI: 1,1 bis 6,7; $p = 0,038$). Die Verträglichkeit der Wundauflagen war in beiden Gruppen gut.

Schlussfolgerung: Eine 4-wöchige Behandlung mit einer Silber freisetzenden Lipidokolloid-Wundauflage fördert einen dauerhaften Anstieg der Wundheilungsgeschwindigkeit bei venösem Ulcus cruris mit auf eine starke bakterielle Besiedlung hinweisenden Entzündungszeichen.

Summary

Objective: Clinical interest of silver in the management of chronic wounds is not fully established. The main objective of this clinical study was to assess the ability of a new silver releasing lipido-colloid contact layer to promote the healing

Isabelle Lazareth, MD
Hôpital Saint Joseph
Service de Médecine Vasculaire
185, rue Raymond Losserand
F-75674 PARIS Cedex.14
E-Mail: ic.lazareth@wanadoo.fr
E-Mail: ilazareth@hopital-saint-joseph.org

*Diese Arbeit wurde zuerst in dem Journal WOUNDS 2008;20(6):158–166 veröffentlicht. Der mhp-Verlag bedankt sich für die Nachdruckgenehmigung. Die Übersetzung wurde von der Firma mpü translations vorgenommen.

¹Auch als *Urgotül® Silver und **Urgotül® auf dem Markt, Laboratoires Urgo, (Frankreich).

process of venous leg ulcers (VLU) presenting inflammatory signs suggesting a heavy bacteria colonization and then a delayed healing, in comparison to the same wound dressing not impregnated with silver salts.

Methods: This was an open-labeled, randomized, controlled trial. VLU presenting at least 3 out of 5 clinical signs suggesting heavy bacterial colonization were recruited. Patients were treated with contact layer silver dressing ([CLS], Restore® Contact Layer, Silver* (Hollister Wound Care, Libertyville, Ill) or contact layer dressing ([CL] Restore® Contact Layer**, Hollister Wound Care, Libertyville, Ill) for 4 weeks, then all treated ulcers were treated with CL for the 4 additional weeks. Wound evaluation and area measurements were conducted weekly during the first 4 weeks and then at week 6 and 8. Main efficacy criterion was absolute wound area decrease (AD) at week 4 and week 8.

Results: Patients (N = 102) were randomized and treated. Ulcers were present for nearly 11 months on average; 65 % were recurrent and mean area was $20.0 \pm 17.8 \text{ cm}^2$. Almost 80 % of the treated VLU were stagnating/aggravating with their previous treatment. By week 4, mean surface area decreased by $6.5 \pm 13.4 \text{ cm}^2$ (median: 4.2 cm^2) and $1.3 \pm 9.0 \text{ cm}^2$ (median: 1.1 cm^2) in CLS and CL groups, respectively (P = 0.023). At week 8, median decrease was 5.9 cm^2 versus 0.8 cm^2 (P = 0.002) with a wound percentage decrease of 47.9% and 5.6% (P = 0.036). Median closure rate was 0.145 versus $0.044 \text{ cm}^2/\text{day}$ (P = 0.009) at week 4 and remained higher in the CLS group up to week 8 even after switching to CL dressing in these patients (P = 0.01). Odds ratio (multinomial logistic regression) of the chance to reach a ! 40% wound area reduction was 2.7 (95% CI: 1.1 to 6.7; P = 0.038) for silver treated ulcers. Dressing tolerance was good in both groups. **Conclusion:** A 4-week treatment with silver releasing lipido-colloid contact layer promotes a sustained increase of closure rate of venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting a high bacterial load.

Also marketed as *Urgotul® Silver and **Urgotul®, Laboratoires Urgo, (France).

I Einführung

Fast alle offenen Wunden sind mit Mikroorganismen kontaminiert, meist handelt es sich jedoch um ein einfaches Bakterienwachstum, das keine schädlichen Auswirkungen hat und den Heilungsprozess nicht beeinträchtigt. Während die Wahrscheinlichkeit für eine Wundinfektion bei akuten Wunden mit dem Grad der Kontamination ansteigt, ist die Situation bei chronischen Wunden komplexer. Diese können große Mengen an Bakterien enthalten und tolerieren, ohne dass es zu lokalen Infektionszeichen kommt, und zwar um ein Vielfaches höhere Bakterienzahlen als der übliche Grenzwert ($\geq 10^5$ Bakterien/g Gewebe), der bei akuten Wunden eine Infektion definiert [1]. Dennoch weisen viele klinische Studien und experimentelle Untersuchungen darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit für eine korrekte Heilung chronischer Wunden abnimmt, wenn die bakterielle Besiedelung diesen Wert übersteigt. Auch wenn die Körperabwehr noch in der Lage ist, eine Gewebeanvasion zu verhindern, können Bakterien die Wundheilung behindern [2–11]. Am Stagnieren von Wunden aufgrund eines derartigen bakteriellen Wachstums sind zahlreiche Mechanismen beteiligt: lokale Freisetzung von Endotoxinen und Exotoxinen, proinflammatorische Zytokine, Änderung des lokalen pH-Werts, Verschlechterung der Sauerstoffversorgung und insbesondere Anstieg des MMPs/TIMPs-Quotienten (Metalloproteinasen/Gewebeinhibitoren von Metalloproteinasen) [10, 12]. Diese Faktoren verlängern eine unangemessene örtliche Entzündungsreaktion, die zu einer Verzögerung des Wundheilungsprozesses beiträgt.

Diese Überlegungen bieten die theoretische Grundlage für die Anwendung von Silber auf chronischen Wunden, wenn bestätigt ist oder vermutet wird, dass eine lokale bakterielle Besiedelung den Heilungsprozess behindert. Tatsächlich ist Silber ein Breitpektrum-Antibiotikum, das praktisch alle an einer Besiedelung chronischer Wunden beteiligten Bakterienstämme abdeckt (einschließlich von resistenten Spezies wie MRSA) und nur schwach toxisch auf Fibroblasten wirkt [13–15].

Darüber hinaus besitzt das Metallion starke antiphlogistische Eigenschaften, hemmt die MMP-Aktivität und fördert die Apoptose von seneszenten Zellen [16–18]. Die Wahrscheinlichkeit für eine Resistenzentwicklung gegenüber dem Silberion ist sehr gering, da die zahlreichen Wirkmechanismen an unterschiedlichen Stellen im Bereich von Membran und Nukleus ansetzen [19].

Trotz der breiten Anwendung von Silberionen bei der Versorgung chronischer Wunden wurde die klinische Bedeutung von Silber bei diesen Wunden noch nicht vollständig aufgeklärt [20]. Hauptziel dieser randomisierten klinischen Studie war die Beurteilung der Fragestellung, inwieweit eine neue Silber freisetzende Wundauflage den Heilungsprozess beim venösen Ulcus cruris mit auf eine starke bakterielle Besiedelung hinweisenden Entzündungszeichen im Vergleich zur gleichen nicht mit Silbersalzen imprägnierten Wundauflage unterstützen kann.

I Patienten und Methode

Die multizentrische, unverblindete, randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit 2 parallelen Gruppen wurde an 24 Studienzentren in Frankreich durchgeführt (Krankenhausabteilungen für Dermatologie und Gefäßmedizin).

Patienten

Die Studie schloss erwachsene Patienten mit venösem Ulcus cruris und einem Knöchel-Arm-Index (ABI für engl. „Ankle Brachial Index“) $>0,8$ ein. Die Ulzera durften seit nicht länger als 24 Monaten bestehen und die Wundfläche musste bei Studienbeginn zwischen 5 und 40 cm^2 liegen. Darüber hinaus mussten die ausgewählten Ulzera mindestens 3 der folgenden 5 klinischen Zeichen aufweisen: Schmerzen zwischen 2 Verbandwechseln, Hauterythem um das Ulcus herum, Ödem, übler Geruch und starke Exsudation. Die Patienten mussten zustimmen, jeden Tag zusammen mit dem im Rahmen der Studie angelegten Verband eine Kompressionstherapie durchzuführen. Ausschlusskriterien waren: aktuelle lokale oder systemische Antibiotika-Therapie in der Woche vor dem Einschluss

in die Studie, klinische Wundinfektion oder Erysipel, maligne Wunde, wenig zurückliegende tiefe Venenthrombose oder Venenoperation, bestrahlte oder chemotherapeutisch behandelte progressive neoplastische Läsion oder laufende Behandlung mit Immunsuppressiva oder hochdosierten Kortikosteroiden.

Design und Maßnahmen

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und keines der Ausschlusskriterien aufwiesen, gaben schriftlich ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und wurden randomisiert einer 4-wöchigen Behandlung mit einer Silber freisetzenden Lipidokolloid-Wundauflage (CLS-Gruppe) oder der gleichen Lipidokolloidwundauflage ohne Silber (CL-Gruppe) zugeteilt. Nach Abschluss von 4 Wochen wurden die Patienten der Silbergruppe ebenfalls mit der CL-Wundauflage behandelt und die Patienten beider Gruppe bis zur kompletten Abheilung oder über maximal weitere vier Wochen beobachtet (insgesamt 8 Wochen für jeden rekrutierten Patienten).

Beim Eingangsbesuch wurden die demographischen Merkmale und Charakteristika der Patienten, die Vorgeschichte des Ulkus und die Zahl der vorab definierten lokalen Zeichen dokumentiert. Die Wahl der Kompressionstherapie stand im Ermessen des Prüfärztes und es wurde die Konkordanz mit dem Patienten geprüft. Es erfolgte eine Bestimmung der Wundfläche (Planimetrie) mit einer speziellen Planimetriefolie und das Ulkus wurde fotografiert. Die Wunden wurden in den ersten vier Wochen einmal wöchentlich ärztlich untersucht und dann bis zur 8. Woche alle 2 Wochen. Bei jedem Besuch erfolgten eine Beurteilung des Zustands der Wunde mit Beurteilung auf einer kolorimetrischen Skala und eine Untersuchung der Haut um die Wunde herum und der Anzahl lokaler Zeichen. Darüber hinaus wurde die Wundfläche mittels Planimetriefolie bestimmt und die Wunde fotografiert. In der Gruppe mit der Silber-Wundauflage wurden bei Studienbeginn und in Woche 4 Blutproben entnommen (ergänzender Prüfplan) (Pasteur Cerba Laboratories),

an denen die Silberkonzentration im Blut bestimmt wurde (elektrothermische Atomabsorptionsspektrometrie, ET-AAS. Perkin Elmer 4100 ZL).

Bei allen Wundversorgungsterminen (Ärzte und Pflegepersonal) wurde anhand von offenen Fragen (an die Patienten und das medizinische Fachpersonal) die Akzeptanz der untersuchten Wundauflagen beurteilt und die Konkordanz des Patienten mit der Kompressionstherapie dokumentiert.

Es wurden begleitende lokale und allgemeine Behandlungen und die lokale Wundversorgung während der Studie dokumentiert. Die lokale Anwendung antiseptischer Präparate war erlaubt, nicht aber Antibiotika. Die Prüfärzte konnten Patienten aus der Studie ausschließen, wenn nicht-akzeptable unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit den Wundauflagen auftraten oder wenn sie der Meinung waren, dass eine Verschlechterung der Wunde eine besser geeignete Behandlung wie zum Beispiel Antibiotika erforderte.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie betraf die Wirksamkeit und wurde von den Prüfärzten bei den wöchentlichen klinischen Beurteilungen (bis Woche 4 und anschließend bis Woche 8 alle 2 Wochen) über die Bestimmung der Wundfläche (Beurteilungskriterium) bestimmt.

Sekundäre Endpunkte waren Wundverschluss, klinischer Verlauf (Auftreten der fünf ausgewählten klinischen Zeichen), Verträglichkeit (Auftreten lokaler unerwünschter Ereignisse) und die Akzeptanz der untersuchten Wundauflagen, und wurden über die 8-wöchige Beobachtungsphase beurteilt. Darüber hinaus wurden Photographien angefertigt.

Randomisierung

Es wurde eine Randomisierungsliste mit balanzierter Randomisierung mit Blöcken von jeweils 4 Patienten angewendet. Jedes Studienzentrum erhielt mindestens vier versiegelte Umschläge, die mit einer der chronologischen Reihenfolge des Patienteneinschlusses entsprechenden Nummer versehen wa-

ren. Je nach Rekrutierungskapazität des Zentrums konnte mehr als ein Block zur Verfügung gestellt werden. Bei den im Studienverlauf durchgeführten Audit-Besuchen vor Ort wurden keine Randomisierungsfehler oder Abweichungen nachgewiesen.

Untersuchte Wundauflagen und lokale Therapie

Die Silber-Wundauflage (CLS) hatte eine Größe von 10 × 10 cm und war mit der Lipidokolloid-Technologie ausgestattet. Die sterile, nicht-adhäsive und nicht-okklusive Wundauflage bestand aus einem Netz aus Polyesterfasern, getränkt mit Hydrokolloidpartikeln und Vaseline. Das Silber war in Form von Silbersulfat in die Struktur eingebaut und wurde nach Kontakt der Wundauflage mit Wundflüssigkeit über 7 Tage nach und nach in Form von Silberionen freigesetzt.

Die Kontrollwundauflage (CL) hatte vergleichbare Merkmale wie die Studienauflage mit dem einzigen Unterschied, dass sie kein Silber enthielt.

Es wurde empfohlen, beide Wundauflagen abhängig vom klinischen Zustand der Wunde und dem Exsudat-Volumen alle zwei Tage oder weniger häufig zu wechseln. Bei jedem Wechsel der Wundauflage wurde die Wunde inspiziert und ausschließlich mit physiologischer Kochsalzlösung gereinigt. Falls erforderlich erfolgte ein mechanisches Debridement, um Schorf und nekrotisches Gewebe zu entfernen. Die gesamte Oberfläche des Ulkus wurde mit der Wundauflage bedeckt, über die ein zweiter Verband (Ultrasorb®. Tetra Medical, Frankreich) angelegt wurde.

Fallzahlbestimmung

Eine Mindestfallzahl von 96 Patienten wurde a priori für eine Power von 80 % für den Nachweis einer Überlegenheit der CLS-Auflage von 15 % nach 8 Wochen ermittelt, wenn die relative Verkleinerung der Wundfläche in der CL-Gruppe im Bereich von 20–25 % lag und die erwartete Standardabweichung 26 % betrug (bilateraler Ansatz, fixes Alpha-Risiko von 5 %).

Datenverarbeitung und statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde durch ein vom Sponsor der Studie unabhängiges Unternehmen in Übereinstimmung mit dem statistischen Analyseplan vorgenommen, der von den unterschiedlichen an der Studie beteiligten Parteien erstellt und genehmigt worden war. Die Datenanalyse erfolgte mit der Software SAS/FSP (Version 6.12) unter Windows 2000. Wenn ein Patient vor der 8. Woche aus der Studie ausschied, verwendete die Wirksamkeitsanalyse die letzte vorliegende Bestimmung (Last Observation Carried Forward).

Die Behandlungsgruppen wurden mit dem Student-t-Test bzw. mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Test bei stetigen Variablen und bei kategorischen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen.

Alle Analysen erfolgten an der „Intention-to-treat“-Population, die als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Planimetrie-Bestimmung im Rahmen der Nachbeobachtung definiert war.

Hauptwirksamkeitsendpunkt war die absolute Verkleinerung der Wundfläche (AD; cm²) in Woche 4 und Woche 8 gegenüber dem Ausgangszustand. Sekundäre Endpunkte waren die relative Verkleinerung der Wundfläche (% Verkleinerung gegenüber dem Ausgangszustand), die Verschlussrate (AD/t wobei t für die Anzahl der Tage zwischen zwei planimetrischen Bestimmungen steht) und die Anzahl der vorab definierten klinischen Zeichen in Woche 4 und Woche 8. Die Vergleiche erfolgten mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Test. Die Anzahl der Ulzera, bei denen eine Verkleinerung der Fläche um $\geq 40\%$ erzielt wurde, wurde mit einer multivariaten logistischen Regression mit Alter, Body-Mass-Index, Ulkusdauer und Fläche bei Studienbeginn als Kovariablen beurteilt.

Als signifikant wurde ein $p < 5\%$ festgelegt.

Ethische Aspekte

Der Prüfplan der Studie wurde bei der medizinischen Ethikkommission von Versailles (Frankreich) eingereicht und von dieser genehmigt. Die klinische

Tabelle 1
Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Studie.

| | CLS | | CL | |
|-------------------------------------|-----|----------|-----|----------|
| | Vor | Zwischen | Vor | Zwischen |
| | W4 | W4–W8 | W4 | W4–W8 |
| Rücknahme der Einwilligung | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Verschlechterung des Ulkus | 2 | 0 | 4 | 5 |
| Lokales unerwünschtes Ereignis | 0 | 4 | 9 | 0 |
| Allgemeines interkurrentes Ereignis | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Anderer Grund | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Gesamt | 3 | 5 | 14 | 6 |

Studie wurde im Einklang mit der Guten Klinischen Praxis und den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Alle Patienten gaben nach Erhalt einer umfassenden schriftlichen Patienteninformation zu den Zielen und der Durchführung der Studie schriftlich ihre Einwilligung zur Teilnahme.

Ergebnisse

In der Zeit von Mai 2004 bis August 2006 wurden 102 Patienten rekrutiert und randomisiert. Drei Patienten schieden vor der ersten Ulkus-Beurteilung in Woche 1 aus der Studie aus (1 Patient der Test-Gruppe nahm seine Einwilligung zurück und bei 2 Patienten der Kontrollgruppe kam es zu einer Verschlechterung des Ulkus bzw. zu interkurrenten Ereignissen). Entsprechend umfasste die Wirksamkeitsanalyse an der ITT-Population 99 Patienten (51 mit der Silber-Sequenz-Strategie [CLS] und 48 kontinuierlich mit der Kontrollwundauflage behandelte Patienten [CL]).

Insgesamt schieden 8 Patienten der CLS-Gruppe und 20 Patienten der CL-Gruppe vor Woche 8 aus der Studie aus (s. Tab. 1).

Unter Berücksichtigung beider Behandlungsgruppen umfasste die klinische Studie 4.796 kumulative Behandlungstage, 800 ärztliche Beurteilungen und 2.461 Wundversorgungen durch Pflegepersonal.

Eingangsmerkmale

Einundsiebzig Prozent der 102 Patienten wurden ambulant behandelt. Die Population bestand vorwiegend aus

Frauen mit einem Durchschnittsalter von $74,7 \pm 11,7$ Jahren (s. Tab. 2). Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) betrug $28,8 \pm 7,3$ kg/m², 18,6 % der Patienten waren Diabetiker, 32,4 % wiesen eine Venenthrombose und 40,2 % einen operativen Eingriff an den oberflächlichen Venen in der Vorgeschichte auf. Sechsendachtzig Prozent der Patienten trugen vor der Randomisierung Kompressionsverbände.

Beim Einschluss in die Studie war das Wundbett frei von nekrotischem Gewebe, $50,8 \pm 27,6\%$ der Wundfläche war mit Fibrinbelägen bedeckt (gelbes Erscheinungsbild auf der kolorimetrischen Skala) und 2,9 % der behandelten Wunden wiesen um die Läsion herum gesunde Haut auf. Die Ulcera crurum bestanden seit im Mittel fast 11 Monaten (Median 9,0) und in 65 % der Fälle handelte es sich um ein Rezidiv. Die mittlere Oberfläche betrug $20,0 \pm 17,8$ cm² (Median: 14,6 cm²). In der CLS-Gruppe war die Wundoberfläche größer, allerdings war diese Differenz nicht signifikant. Bei allen Ulzera lagen mindestens 3 der vorab definierten lokalen Zeichen vor.

Nach Einschätzung der Prüfarzte wurden insgesamt 79,4 % der Ulzera als stagnierend oder sich verschlechternd beurteilt.

Verkleinerung der Wundfläche

Bis Woche 4 hatte die Ulkusfläche in der CLS-Gruppe im Mittel um $6,5 \pm 13,4$ cm² (Median: 4,2 cm²) und in der CL-Gruppe im Mittel um $1,3 \pm 9,0$ cm² (Median: 1,1 cm²) abgenommen (s. Tab. 3 und Abb. 1, $p = 0,023$). Nach Woche 4 verkleinerte sich die Ulkusfläche, nach-

Tabelle 2
Merkmale der Patienten und Ulzera bei Studienbeginn.

| | CLS (n = 52) | CL (n = 50) | p |
|---|-----------------------|-----------------------|--------|
| Geschlecht (W/M) [n] | 36 /16 | 35/15 | 0,9327 |
| Alter (Jahre) | 76,6 ± 10,2 | 72,8 ± 12,9 | 0,2632 |
| Körpergewicht [kg] | 81,67 ± 23,97 | 77,55 ± 21,18 | 0,3450 |
| Körpergröße [cm] | 165,77 ± 8,65 | 166,44 ± 10,86 | 0,7302 |
| BMI [kg/m ²] | 29,6 ± 8,2 | 27,8 ± 6,2 | 0,3334 |
| Diabetes n [%] | 9 (17,3 %) | 10 (20,0 %) | 0,7270 |
| Frühere venöse Thrombose n [%] | 16 (30,8 %) | 17 (34,0 %) | 0,7273 |
| Kompressionsverband vor Einschluss n [%] | 43 (82,7 %) | 45 (90,0 %) | 0,2836 |
| Ulkusmerkmale | | | |
| Ulkusrezidiv n [%] | 34 (65,4 %) | 32 (64,0 %) | 0,8837 |
| Dauer [Monate] | 11 ± 8 (9,5) | 10 ± 8 (9,0) | 0,8428 |
| Wundfläche [cm ²] | 22,3 ± 20,4 (16,3) | 17,5 ± 14,4 (12,6) | 0,1142 |
| % mit Fibrin bedeckte Oberfläche (Median) | 50 | 45 | 0,2877 |
| Zustand der periläsionalen Haut | | | |
| Gesund | 1 (1,9 %) | 2 (4,0 %) | 0,6139 |
| Erythematös | 45 (86,5 %) | 44 (88,0 %) | 0,8249 |
| Ödematös | 32 (61,5 %) | 25 (50,0 %) | 0,2407 |
| Ekzematös | 9 (17,3 %) | 9 (18,0 %) | 0,9269 |
| Anders | 17 (32,7 %) | 20 (40 %) | |
| Lokale Zeichen n [%] | | | |
| Schmerzen zwischen zwei Verbandwechseln | 46 (88,5 %) | 40 (80,0 %) | 0,2401 |
| Hauterythem um die Wunde herum | 44 (84,6 %) | 42 (84,0 %) | 0,9319 |
| Ödem | 39 (75,0 %) | 31 (62,0 %) | 0,1572 |
| Übler Geruch | 31 (59,6 %) | 18 (36,0 %) | 0,0170 |
| Starke Exsudation | 39 (75,0 %) | 40 (80,0 %) | 0,5458 |
| Anzahl der lokalen Zeichen n [%] | | | |
| 3 Zeichen | 21 (40,4 %) | 31 (62,0 %) | |
| 4 Zeichen | 19 (36,5 %) | 17 (34,0 %) | 0,0041 |
| 5 Zeichen | 12 (23,1 %) | 2 (4,0 %) | |
| Ulkus-Zustand | | | |
| Mäßige Besserung | 10 (19,2 %) | 11 (22,0 %) | |
| Stagnation | 16 (30,8 %) | 21 (42,0 %) | 0,3078 |
| Verschlechterung | 26 (50,0 %) | 18 (36,0 %) | |

Bei den ein Ergebnissen handelt es sich, sofern nicht anders angegeben, um Mittelwerte ± SD und (Mediane).

dem alle Patienten der CLS-Gruppe auf die Wundauflage ohne Silber umgestellt worden waren, bei diesen Patienten weiter, während in der CL-Gruppe keine klinisch relevante Änderung beobachtet wurde. In Woche 8 betrug

die mediane absolute Verkleinerung der Wundfläche in der CLS-Gruppe 5,9 cm² und in der CL-Gruppe 0,8 cm² (p = 0,002). Der gleiche Trend wurde beobachtet, wenn die Entwicklung der Oberfläche als prozentuale Reduktion

gegenüber dem Ausgangswert dargestellt wurde. In Woche 8 betrug die mediane Verkleinerung der Ulkusfläche in der CLS-Gruppe 47,9 % und in der CL-Gruppe 5,6 % (p = 0,036).

Wundheilungsgeschwindigkeit

Bis zum Ende der ersten beiden Wochen war in der CLS-Gruppe ein starker Anstieg der Wundverschlussrate zu beobachten, während in der CL-Gruppe eine schwache Beschleunigung festgestellt wurde (s. Abb. 1). Die Verschlussrate war in der CLS-Gruppe in Woche 4 signifikant höher (Median: 0,145 vs. 0,044 cm²/Tag; p = 0,009). Nach Umstellung auf die Wundauflage ohne Silber blieb diese Wundheilungsgeschwindigkeit unverändert (0,135 vs. 0,023 cm²/Tag. p = 0,01).

Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Verkleinerung der Wundfläche um 40 %

Bis zum Ende der Nachbeobachtung hatten sich 55 % der Ulzera in der CLS-Gruppe und 35 % der über den gesamten Studienzeitraum ausschließlich mit der silberfreien Wundauflage behandelten Ulzera um 40 % oder mehr verkleinert (p = 0,051). Die Odds-Ratio (multinomiale logistische Regression) für die Wahrscheinlichkeit, diesen Endpunkt zu erreichen, betrug 2,7 (95%-KI: 1,1 bis 6,7; p=0,038) zugunsten der CLS-Gruppe.

In diesem Modell war der Einfluss der berücksichtigten Kovariablen (Alter, BMI, Ulkusdauer und Fläche bei Studienbeginn) nicht signifikant und nur der „Faktor Behandlung“ erwies sich als signifikant (p=0,034).

Lokale Zeichen einer starken bakteriellen Besiedlung

In Woche 4 wurden bei 39,2 % der Ulzera in der CLS-Gruppe und 16,7 % der Ulzera in der CL-Gruppe keine klinischen Zeichen beschrieben (s. Abb. 2). Bei der letzten ärztlichen Beurteilung betrug die Anzahl der vorab spezifizierten lokalen Zeichen in der CLS-Gruppe im Median 1,0 und in der CL-Gruppe im Median 2,5. Durchschnittlich nahm die Anzahl der klinischen Zeichen bei den

in den ersten vier Wochen der Studie mit der Silber-Wundauflage behandelten Ulzera signifikant stärker gegenüber dem Ausgangszustand ab ($-2,5 \pm 1,5$ vs. $-1,0 \pm 1,4$, $p < 0,001$).

Lokale unerwünschte Ereignisse und Akzeptanz der Wundauflagen

Insgesamt wurden 22 möglicherweise mit den untersuchten Wundauflagen zusammenhängende lokale unerwünschte Ereignisse bei 20 Patienten beobachtet (s. Tab. 4). Die beobachteten Typen von unerwünschten Ereignissen waren in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Im ersten Zeitraum (Tag 0 bis Woche 4) kam es in der CLS-Gruppe zu keiner und in der Kontrollgruppe zu zwei Infektionen. In der CLS-Gruppe führten 4 und in der CL-Gruppe 5 der dokumentierten unerwünschten Ereignisse zu einem Abbruch der Behandlung. Am Schluss der Beobachtungsphase wurde die periläsionale Haut in der CLS-Gruppe in mehr Fällen häufig als „gesund“ bezeichnet als in der CL-Gruppe (39,2 % vs. 18,8 %). Bei Studienbeginn hatten die entsprechenden Werte 1,9 % bzw. 4 % betragen. Bei den wöchentlichen Inspektionen wurde keine Hautverfärbung beobachtet.

Die Akzeptanz der Wundauflagen war in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und der Zeitraum zwischen zwei Wechseln in der CLS-Gruppe etwas länger als in der CL-Gruppe (alle 2,12 vs. 1,84 Tage).

Bei 10 mit der Silber-Wundauflage behandelten Patienten wurde bei Studienbeginn und in Woche 4 die Silberkonzentration im Blut bestimmt. Diese blieb in 7 Fällen unterhalb von 1,62 $\mu\text{g/ml}$ (Nachweisgrenze des gewählten Verfahrens für Silber im Blut) und bei den übrigen 3 Patienten unterhalb von 3,7 $\mu\text{g/ml}$.

Diskussion

Die unverblindete, randomisierte, kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit einer Behandlungsstrategie mit Anwendung einer Silber freisetzenden Wundauflage über 4 Wochen und anschließender Anwendung der

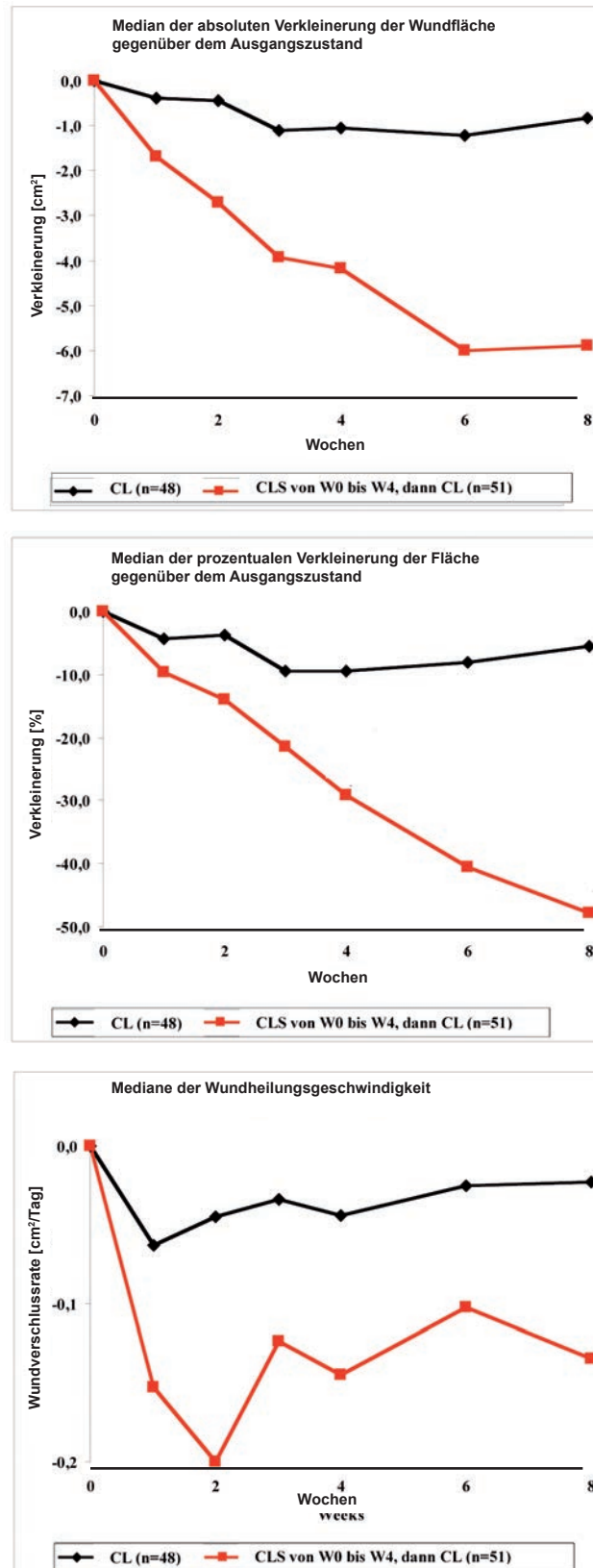


Abbildung 1 Absolute und relative Verkleinerung der Ulkusfläche sowie Wundheilungsgeschwindigkeit.

gleichen Wundauflage ohne Silber über weitere vier Wochen. Die Kontrollgruppe (CL) wurde über den gesamten Studienzeitraum ohne Silber behandelt.

Die untersuchten Wundauflagen waren mit einer Lipidokolloid-Technologie ausgestattet, die umfangreich in klinischen Situationen untersucht worden ist

Tabelle 3
Verkleinerung der Wundfläche und Wundheilungsgeschwindigkeit. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm SD und (Mediane) dargestellt.

| | CLS (n = 51) | CL (n = 48) | p* |
|--|--------------------------|------------------------|-------|
| Endpunkt: Woche 4 | | | |
| Absolute Verkleinerung [cm ²] | -6,5 \pm 13,4 (-4,2) | -1,3 \pm 9,0 (-1,1) | – |
| Relative Verkleinerung [%] | -28,1 \pm 36,7 (-29,1) | -8,6 \pm 54,6 (-9,5) | – |
| Wundheilungsgeschwindigkeit [cm ² /Tag] | 0,20 \pm 0,42 (0,15) | 0,08 \pm 0,56 (0,04) | – |
| Endpunkt: Woche 8 | | | |
| Absolute Verkleinerung [cm ²] | -8,1 \pm 16,3 (-5,9) | -1,0 \pm 12,0 (-0,8) | 0,002 |
| Relative Verkleinerung [%] | -36,6 \pm 48,8 (-47,9) | -6,2 \pm 80,2 (-5,6) | 0,036 |
| Wundheilungsgeschwindigkeit [cm ² /Tag] | 0,14 \pm 0,27 (0,14) | 0,10 \pm 0,54 (0,02) | 0,001 |

* Wilcoxon-Test

Tabelle 4
Lokale Verträglichkeit.

| | CLS | CL |
|--------------------------------------|--------|--------|
| Art der unerwünschten Ereignisse [n] | n = 11 | n = 11 |
| Erythem/Ödem | 1 | 2 |
| Infektion | 2 | 1 |
| Hautreizung um die Wunde herum | 4 | 4 |
| Schmerzen | 2 | 1 |
| Übermäßige Granulation | 0 | 1 |
| Andere | 2 | 2 |
| Endgültiges Absetzen der Behandlung | 4 | 5 |

[21–24]. Es wurde eine klare und eindeutige Überlegenheit der untersuchten Behandlungsstrategie dokumentiert. Die Einführung einer 4-wöchigen lokalen Behandlung mit Silber war bei Fällen von Ulcus cruris mit auf eine starke bakterielle Besiedelung hinweisenden Entzündungszeichen von einer klinisch relevanten Förderung des Heilungsprozesses gefolgt.

Am Ende der Beobachtungsphase hatten sich die Wundflächen in der Silber-Gruppe um im Median 47,9 % und in der Kontrollgruppe um im Median 5,6 % verkleinert. Diese Differenz ist signifikant ($p = 0,036$), und zwar auch nach Adjustierung für die Anzahl lokaler Zeichen bei Einschluss in die Studie.

Die absolute Verkleinerung der Oberfläche betrug nach 8-wöchiger Behandlung in der Silbergruppe 5,9 cm² (Median) und in der Kontrollgruppe 0,8 cm² ($p=0,002$). Dieser Unterschied wurde in den ersten beiden Behandlungs-

wochen beobachtet, da die Wundheilungsgeschwindigkeit in der Gruppe mit der Studienwundauflage zu allen Beurteilungszeitpunkten in den ersten vier Wochen signifikant schneller war. Der wesentliche Gewinn trat in den ersten beiden Wochen auf und blieb dann über die gesamte Beobachtungsphase erhalten.

Am Ende der Beobachtungsphase zeigten 82,4 % der Ulzera der CLS-Gruppe eine Verkleinerung der Oberfläche gegenüber dem Ausgangszustand und 17,6 % eine Vergrößerung. In der Kontrollgruppe waren die Prozentzahlen relativ ausgeglichen (54,2 % der Wunden verkleinerten sich und 45,8 % vergrößerten sich).

Die Regressionsanalyse, die in ihrem Modell prognostische Faktoren für den Ulkusverlauf einschloss (Alter, BMI, Ulkusdauer, Fläche bei Studienbeginn, Ulkus-Rezidiv), ergab, dass die Wahrscheinlichkeit für eine 40%ige

Verkleinerung der Fläche nach 8 Wochen unter der Silber-Sequenz-Strategie 2,7-mal höher war als unter der kontinuierlichen Strategie in der Kontrollgruppe (OR: 2,7; 95 %-KI: 1,1; 6,7; $p=0,038$). Keiner der anderen Faktoren im Modell war signifikant.

Zusammen mit der Wirkung auf die Oberfläche wurde in der Silber-Gruppe auch eine klinische Besserung auf Grundlage der Anzahl klinischer Zeichen nach 8-wöchiger Behandlung beobachtet. Darüber hinaus wurde während der Silber-Behandlungsphase (erste vier Behandlungswochen) keine Sekundärinfektion beobachtet, wohingegen in der Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum drei lokale Infektionen zu verzeichnen waren (zwei im ersten Zeitraum, Woche 0 bis 4, und eine im zweiten Zeitraum, Woche 4 bis 8).

Last but not least waren Akzeptanz und lokale Verträglichkeit der Wundauflagen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Bei den Wunden handelte es sich um Fälle von venösem Ulcus cruris mit mindestens 3 von 5 vorab definierten lokalen Zeichen (Schmerzen zwischen 2 Verbandwechseln, Hauterythem um das Ulcus herum, Ödem, übler Geruch oder starke Exsudation). Auch wenn keines dieser Zeichen bei alleiniger Berücksichtigung spezifisch ist, kann ihre Kombination auf eine starke bakterielle Kontamination hinweisen [25–26], von der bekannt ist, dass sie den Heilungsprozess verzögert [9–12, 27, 28]. Das Erscheinungsbild der ausgewählten Ulzera bei Studienbeginn bestätigte die Relevanz dieses Kriteriums. Neben der möglichen starken bakteriellen Belastung bestanden die Wunden im Mittel seit fast 11 Monaten, hatten eine mittlere Fläche von mehr als 10 cm² und 65 % der Ulzera waren rezidivierend. Alle diese Parameter sind bekannte prognostische Faktoren für eine schlechte Heilung [29–31]. Dies wurde von erfahrenen Ärzten bestätigt, die beobachteten, dass etwa 80 % der Ulzera bei Studienbeginn trotz besserer Anwendung der Standardtherapie einschließlich einer effizienten Kompressionstherapie als stagnierend oder sich verschlechternd eingestuft wurden. Insgesamt können diese Ulzera als in der Entzündungsphase „stecken geblieben“ betrachtet werden [32–33],

wobei eine hohe bakterielle Belastung wahrscheinlich der hauptsächlich verantwortliche Faktor war.

Diese Hypothese unterstützt die zusätzliche Anwendung einer Silber freisetzenden Wundauflage zur lokalen Behandlung in diesen Situationen. Das breite antibakterielle Spektrum des Metallions wird in Kombination mit den direkten antiphlogistischen Eigenschaften an der Verringerung der unangemessenen Entzündung chronischer Wunden mitwirken [13–18] und helfen, die Ulzera aus der Stagnation zu holen und auf einen besseren Heilungsweg zu bringen. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Relevanz dieser Strategie. Bei Vergleich von Wundauflagen, die sich einzig in der Kapazität zur Freisetzung von Silber einer der Wundauflagen unterschieden, nahm bei den mit dieser Auflage behandelten Ulzera die Wundheilungsgeschwindigkeit schnell zu, während in der Kontrollgruppe nur begrenzte Veränderungen beobachtet wurden.

Andere Studien zur Behandlung des Ulcus cruris unterstützen diese Ansicht [34–36]. Allerdings weisen diese Studien einige Begrenzungen auf und sind daher nicht vollständig überzeugend. Die CONTOP-Studie [36] verwendete ein pragmatisches Studiendesign und es ist möglich, dass Unterschiede zwischen den Studienzentren bezüglich der angewendeten lokalen Behandlung ein verzerrender Faktor waren, der die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Meaume et al. [35] verglichen eine Alginat-Wundauflage mit einer Silber freisetzenden Hydroalginat-Wundauflage. Die Studie schloss sowohl Fälle von Ulcus cruris als auch Druckulzera ein, sofern sie zwei lokale Zeichen aufwiesen, die auf eine hohe bakterielle Belastung hinweisen. Hauptwirksamkeitsendpunkt war der globale mASEPSIS-Score zur Beurteilung des Infektionsrisikos über 2 Wochen. Die Reduktion dieses Punktwerts fiel in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich aus, allerdings war die Wundheilungsgeschwindigkeit, ein sekundärer Endpunkt, bei den mit Silber behandelten Wunden signifikant überlegen. Das von Jorgensen et al. [34] angewandte Studiendesign ist dem der hier besprochenen Studie ähnlicher. Es wurden Fälle von Ulcus cruris ausgewählt, die während einer 4-wöchi-

gen Vorlaufphase eine dokumentierte verzögerte Heilung zeigten und mindestens 1 auf eine „kritische Besiedelung“ hinweisendes Zeichen aufwiesen. Die Wunden wurden vier Wochen lang entweder mit einem Silber freisetzenden Schaum oder einem Schaum ohne Silber behandelt. In dieser Studie war die mediane relative Abnahme der Wundfläche in der mit Silber behandelten Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (45 % vs. 25 %, $p = 0,034$).

Die vorliegende Studie unterscheidet sich in mindestens drei wichtigen Aspekten von diesen Studien. Erstens verglich diese Studie einheitliche Wundauflagen in beiden Gruppen, die sich ausschließlich in ihrer Fähigkeit zur Freisetzung von Silber unterschieden. Daher ließ sich eine beobachtete Differenz zuverlässiger dem Silber zuordnen als einem möglichen anderen Unterschied zwischen den Wundauflagen. Zweitens mussten die ausgewählten Wunden mindestens 3 von 5 Zeichen aufweisen, die eine hohe bakterielle Belastung unterstützen. Und schließlich unterscheidet sich die in dieser Studie angewandte Strategie ziemlich von denen, die zu einem früheren Zeitpunkt in veröffentlichten Studien zur Alginat-Silber-Wundauflage [34] und zum Silberschaum [35] angewendet wurden, in denen die Patienten über 4 Wochen beobachtet wurden. Diese Phase der Behandlung mit Silber wurde empirisch gewählt und basierte aus-

schließlich auf der Tatsache, dass viele Kliniker diesen Zeitraum als ausreichend betrachten, um zu bestimmen, ob eine ausgewählte Behandlung in der Lage ist, den Heilungsprozess wieder in Gang zu bringen. Auch wenn die Studie mit dem Silberschaum effektiv darauf hinwies, dass die 4-wöchige Behandlung die Zeit bis zum Wundverschluss im Vergleich zur Kontrollgruppe verkürzen kann, konnte nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wirkung nur vorübergehend ist. Daher schloss die Studie, die die Silberstrategie (CLS) untersuchte, eine zusätzliche Nachbeobachtungsphase ein, um zu bestätigen, dass der durch die Behandlung der Wunde mit einer Silber-Wundauflage wieder in Gang gesetzte Heilungsprozess ausreichend war, um eine anhaltende Beschleunigung des Wundverschlusses zu gewährleisten.

Auch wenn die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht genau erklären können, wie Silber die Heilung bei einem stagnierenden Ulcus cruris stimuliert, unterstützt diese Beobachtung die Hypothese, dass Silberionen einen „Starter-Effekt“ haben.

Eine Begrenzung dieser Studie war die Durchführung als unverblindete Studie, wie es auch bei allen anderen Studien zur Wundversorgung der Fall ist. Die Bestimmungen der Wundfläche erfolgten durch eine unabhängige Person, die die Studienwundauflage nicht kannte. Darüber hinaus erfolgte am Studienende eine verblindete

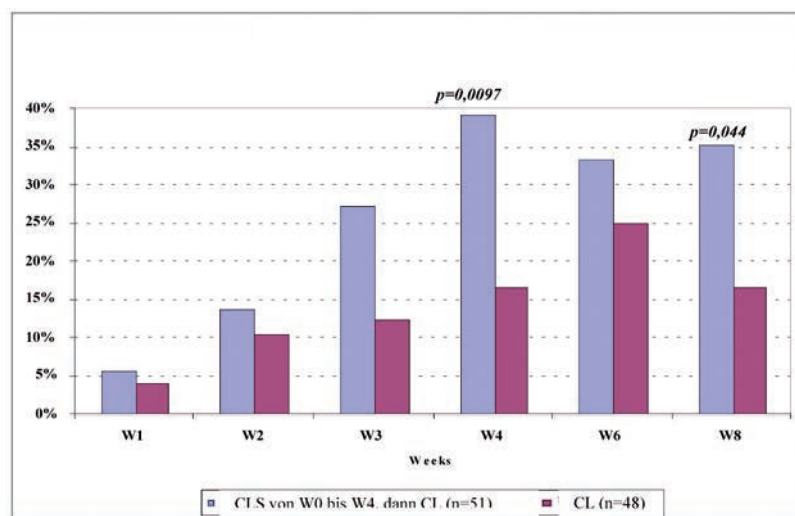


Abbildung 2
Prozentualer Anteil der Ulcera ohne vorab spezifizierte lokale Zeichen bei den einzelnen ärztlichen Beurteilungen.

Auswertung der planimetrischen und photographischen Daten durch 2 unabhängige und erfahrene Ärzte, um die Beurteilungen der Prüfärzte zu validieren. Diesen Kontrollbefundern waren die angewendeten Wundaufgaben nicht bekannt und sie bewerteten das Endergebnis des Zielulkus auf einer 7-Punkte-Skala (von „leg ulcer strongly improved“ („deutliche Verbesserung des Ulcus cruris“) oder „healed“ („abgeheilt“) bis „strongly aggravated“ („starke Verschlechterung des Ulcus cruris“)). Im Rahmen dieser Prüfung wurde kein Unterschied zwischen Prüfärzten und Kontrollbefundern deutlich und es wurde bestätigt, dass die von den Prüfärzten befolgten Entscheidungsregeln bei vorzeitigem Absetzen der Behandlung bei den mit der Silber freisetzenden Wundaufgabe behandelten Patienten und den Kontrollen nicht unterschiedlich waren. Daher bestätigt diese verblindete Prüfung voll die Beurteilung durch die Prüfärzte.

Schlussfolgerung

Diese klinische Studie wies die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit einer Silber freisetzenden Wundaufgabe mit Lipidokolloid-Technologie bei der Behandlung stagnierender chronischer Wunden mit auf eine hohe bakterielle Belastung hinweisenden Entzündungszeichen nach. Die Behandlung mit CLS induzierte schnell eine Beschleunigung der Wundheilungsgeschwindigkeit und schützte die Wunden davor, aufgrund der starken bakteriellen Belastung im Entzündungsstadium „stecken zu bleiben“. Darüber hinaus schaffte sie eine günstigere Mikroumgebung, die die Wahrscheinlichkeit für einen vollständigen Wundverschluss erhöhte.

Danksagungen

Die Autoren danken allen Prüfärzten und Patienten für ihre Teilnahme an dieser Studie und auch den Kliniken, an denen die Studie stattfand.

Interessenkonflikt

Die Studie wurde durch ein Stipendium von URGO Laboratories, Frankreich, finanziert. Dr. Meaume und Dr. Lazareth erhielten Rednerhonorare von URGO

Laboratories. Dr. Sauvadet und Dr. Bohbot sind Angestellte von Laboratoires URGO.

Literatur

- BOWLER P G: The 10(5) bacterial growth guideline: reassessing its clinical relevance in wound healing. *Ostomy Wound Manage*, 2003. 49 (1): p. 44–53.
- BOWLER P G, B I DUERDEN AND D G ARMSTRONG: Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001. 14 (2): p. 244–69.
- XU L ET AL: Bacterial load predicts healing rate in neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2007. 30 (2): p. 378–80.
- ROBSON M C: Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am*, 1997. 77 (3): p. 637–50.
- BROWNE A C, VEARNCOMBE M AND SIBBALD R G: High bacterial load in asymptomatic diabetic patients with neurotrophic ulcers retards wound healing after application of Dermagraft. *Ostomy Wound Manage*, 2001. 47 (10): p. 44–9.
- TRENGOVE N J ET AL: Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care*, 1996. 5 (6): p. 277–80.
- EBRIGHT J R: Microbiology of chronic leg and pressure ulcers: clinical significance and implications for treatment. *Nurs Clin North Am*, 2005. 40 (2): p. 207–16.
- GILLILAND E L ET AL: Bacterial colonisation of leg ulcers and its effect on the success rate of skin grafting. *Ann R Coll Surg Engl*, 1988. 70 (2): p. 105–8.
- EDWARDS R AND HARDING K G: Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 2004. 17 (2): p. 91–6.
- JONES S G, EDWARDS R AND THOMAS D W: Inflammation and wound healing: the role of bacteria in the immuno-regulation of wound healing. *Int J Low Extrem Wounds* 2004. 3 (4): p. 201–8.
- MADSEN S M ET AL: Bacterial colonization and healing of venous leg ulcers. *Apmis*, 1996. 104 (12): p. 895–9.
- OVINGTON L: Bacterial toxins and wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2003. 49 (7A Suppl): p. 8–12.
- LANSDOWN A B: Ag. 2: Toxicity in mammals and how its products aid wound repair. *J Wound Care*, 2002. 11 (5): p. 173–7.
- LANSDOWN A B: Ag. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. *J Wound Care*, 2002. 11 (4): p. 125–30.
- TOMASELLI N: The role of topical Ag preparations in wound healing. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2006. 33 (4): p. 367–78.
- BHOL K C AND SCHECHTER P J: Topical nanocrystalline Ag cream suppresses inflammatory cytokines and induces apoptosis of inflammatory cells in a murine model of allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2005. 152 (6): p. 1235–42.
- WRIGHT J B ET AL: Early healing events in a porcine model of contaminated wounds: effects of nanocrystalline Ag on matrix metalloproteinases, cell apoptosis, and healing. *Wound Repair Regen* 2002. 10 (3): p. 141–51.
- LANSDOWN A B ET AL: Ag aids healing in the sterile skin wound: experimental studies in the laboratory rat. *Br J Dermatol*, 1997. 137 (5): p. 728–35.
- AG S, PHUNG LE T: AG G. Ag as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to Ag compounds. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2006. 33:627–34.
- VERMEULEN H ET AL: Topical Ag for treating infected wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (1): p. CD005486.
- MEAUME S ET AL: Evaluation of a lipidocolloid wound dressing in the local management of leg ulcers. *J Wound Care* 2005. 14 (7): p. 329–34.
- LETOUZE A ET AL: Using a new lipidocolloid dressing in paediatric wounds: results of French and German clinical studies. *J Wound Care* 2004. 13 (6): p. 221–5.
- BENBOW M AND LOSSON G: A clinical evaluation of Urgotul to treat acute and chronic wounds. *Br J Nurs*, 2004. 13 (2): p. 105–9.
- MEAUME S ET AL: Urgotul: a novel non-adherent lipidocolloid dressing. *Br J Nurs*, 2002. 11 (16 Suppl): p. S42–3, S46–50.
- CUTTING K F AND WHITE R: Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. *Br J Community Nurs*, 2004. 9 (3): p. S6–15.
- CUTTING K F AND WHITE R: Criteria for identifying wound infection – revisited. *Ostomy Wound Manage* 2005. 51 (1): p. 28–34.
- GJODSBOL K ET AL: Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. *Int Wound J*, 2006. 3 (3): p. 225–31.
- SIBBALD R G ET AL: Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. *Ostomy Wound Manage*, 2003. 49 (11): p. 23–51.
- CHABY G ET AL: Refractory venous leg ulcers: a study of risk factors. *Dermatol Surg*, 2006. 32 (4): p. 512–9.
- GOHEL M S ET AL: Risk factors for delayed healing and recurrence of chronic venous leg ulcers – an analysis of 1324 legs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005. 29 (1): p. 74–7.
- SKENE A I ET AL: Venous leg ulcers: a prognostic index to predict time to healing. *Bmj* 1992. 305 (6862): p. 1119–21.
- FALANGA V: Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000. 8 (5): p. 347–52.
- SCHULTZ G S ET AL: Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003. 11 Suppl 1: p. S1–S28.
- JORGENSEN B ET AL: The Ag-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial. *Int Wound J* 2005. 2 (1): p. 64–73.
- MEAUME S ET AL: Evaluation of a Ag-releasing hydroalginat dressing in chronic wounds with signs of local infection. *J Wound Care*, 2005. 14 (9): p. 411–9.
- MÜNTER K C ET AL: Effect of a sustained Ag-releasing dressing on ulcers with delayed healing: the CONTOP study. *J Wound Care*, 2006. 15 (5): p. 199–206.

| Kommentar

Hier legt die Gruppe um Frau Lazareth aus Paris 2008 eine der wenigen randomisierten Studien im Bereich der modernen Wundversorgung vor, die auf Grund ihrer Ergebnisse entsprechende Auswirkungen auch für unsere tägliche Arbeit haben könnte.

Die Studie wurde in Frankreich durchgeführt und von der Firma Urgo unterstützt.

Im Einzelnen handelt es sich um eine multizentrische, unverblindete, randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit zwei parallelen Armen. Untersucht wurden Patienten mit einem chronischen Ulcus cruris, das über 11 Monate bestand und klinische Zeichen einer Entzündung/bakteriellen Kontamination aufwies. In der Vorstellung, dass die bakterielle Besiedlung entscheidend zur Störung der Wundheilung beiträgt, wurde im ersten Arm eine Wundauflage mit Silber verwendet, im parallelen Arm eine ohne Silber. Dabei wurde unterstellt, dass das Silber als Bestandteil der Wundauflage klinisch

eine entsprechende antibakterielle Wirkung entfalten, und auf diese Art die Wundheilung fördern würde.

Das Ergebnis ist entsprechend: Die Ulzera, die (für 4 Wochen) mit einer silberhaltigen Wundauflage behandelt wurden, zeigten nach 4 und nach 8 Wochen eine signifikante Verkleinerung im Vergleich zur Ausgangsgröße und im Vergleich zum Kontrollarm. Das ist klinisch überzeugend!

Kritisch muss man leider anmerken, dass die bakterielle Besiedlung der Ulzera lediglich klinisch und nicht durch Abstriche/Biopsien o. ä. und mikrobiologische Untersuchungen vor und nach Behandlung mit lokal appliziertem Silber abgesichert ist (was auch recht aufwendig und schwierig ist). Man könnte sich auch vorstellen, dass in einer dritten Patientengruppe eine andere als die Lipidokolloid-Wundauflage mitgetestet worden wäre, um den positiven Effekt des Silbers noch besser herauszuarbeiten. Auch ist die Zahl der eingeschlossenen Patienten mit 51 bzw. 48 in den beiden Gruppen sehr niedrig.

An der statisch einwandfrei begründeten Aussage, dass die Silber-freisetzende Wundauflage mit Lipidokolloid zu einer schnelleren Wundheilung bei Ulcus cruris mit Entzündungszeichen führt, ändert das nichts.

Ob auch Ulcera cruris ohne Entzündungszeichen von dieser Behandlung profitieren würden, ist nicht untersucht.

Prof. Dr. Wolfgang Niebel, Essen

mhp mhp-Verlag GmbH
D-65183 Wiesbaden

Alle Rechte, insbesondere die des Nachdrucks
- auch auszugsweise - vorbehalten.
Fotomechanische Wiedergabe nur mit
ausdrücklicher Genehmigung durch den
mhp-Verlag GmbH, Wiesbaden.
Druck: Druckerei Chmielorz GmbH, Wiesbaden



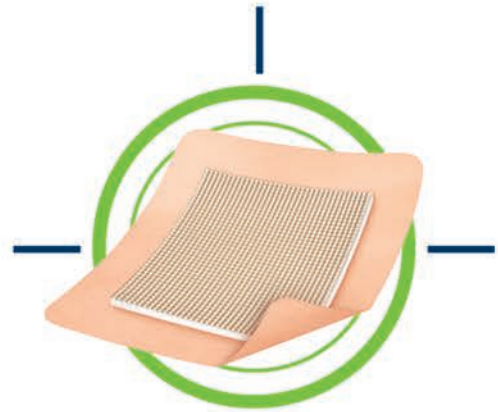
UrgoCell Ag
Border
UrgoCell silver



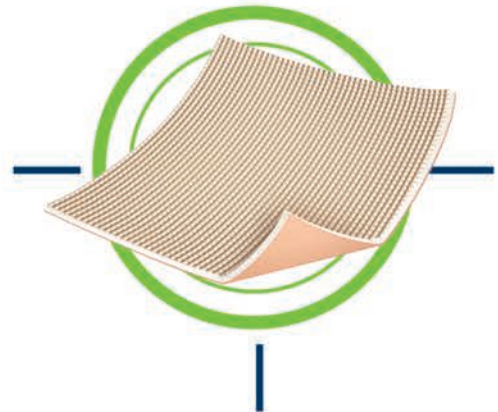
„Gezielte Keimbekämpfung -
einfach und sicher“

Antibakteriell
Absorbierend

UrgoCell Ag
Border



UrgoCell silver



Ref.-Nr. 531549

UrgoCell Ag & UrgoCell silver
Border

Stark gegen Keime, sanft zur Wunde



**UrgoCell
Silver**

**UrgoCell
Ag Border**

Das **Beherrschen des Infektionsrisikos, zuverlässige Absorption** und **leichte Anwendbarkeit** - das sind die Vorteile von UrgoCell Ag Border und UrgoCell Silver. Die Wirksamkeit ihrer Silber-Lipidokolloidmatrix (TLC-Ag) wurde in einer klinischen Vergleichsstudie nachgewiesen*. Das neue UrgoCell Ag Border mit Hafttrand bietet Ihnen eine einfache Fixierung. Vertrauen Sie bei Wunden mit dem Risiko oder Anzeichen einer lokalen Infektion auf UrgoCell Ag Border und UrgoCell Silver.

Fordern Sie gratis und unverbindlich ein Muster an: ☎ **0800 / 01 22 45 0**

URGO GmbH • Justus-von-Liebig-Straße 16 • 66280 Sulzbach
www.wundversorgung.de

* Lazareth I et al. The role of a silver releasing lipidocolloid contact layer in venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting heavy bacterial colonization: results of a randomised controlled study. Wounds 2008;20(6):158-166.

