



AWMF-Register Nr.	091/001	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V.



Evidenzbericht

Lokaltherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz.

Verantwortliche Verfasserin: Marion Burckhardt

Beteiligte an der Evidenzsynthese: Siehe Leitlinienreport

Hinweis: Der Evidenzbericht ist im Zusammenhang mit dem Leitlinienreport in der aktuellen Version interpretierbar. Dort findet sich, eine umfassende Beschreibung der Methoden.

Wie aus dem Inhaltsverzeichnis erkennbar, sind die Evidenzberichte zu den einzelnen Verfahren der Wundbehandlung getrennt zur Leitlinienversion 2012 (Synthese 2011) und Leitlinienversion 2022 (Synthese 2022) berichtet. Es sind zudem nur jene Themen hier bearbeitet, zu denen eine Aufbereitung der Evidenz im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) sinnvoll ist. Die Grobgliederung folgt in Anlehnung an jene der Leitlinie.

Fragen und Hinweise nimmt die Leitlinienkoordination entgegen.

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	9
Abbildungsverzeichnis	16
1 Wundreinigung und Débridement	18
1.1 Aktive Periodische Wundreinigung	18
1.1.1 Isotone Kochsalzlösung/Wasser Synthese 2011	18
1.1.2 Isotone Kochsalzlösung/Wasser Synthese 2022.....	19
1.1.3 Ringerlösung Synthese 2011	19
1.1.4 Ringerlösung Synthese 2022	20
1.1.5 Leitungswasser Synthese 2011	20
1.1.6 Leitungswasser Synthese 2022	25
1.1.7 Sonstige aktive periodische Wundreinigungsverfahren	25
1.2 Spüllösungen mit chemischen Zusätzen	25
1.2.1 Polihexanid/Biguanid Synthese 2011	26
1.2.2 Polihexanid/Biguanid Synthese 2022.....	27
1.2.3 Hypochlorit-haltige Lösung Synthese 2011	27
1.2.4 Hypochlorit-haltige Lösung Synthese 2022	27
1.2.5 Wasserstoffperoxidlösung Synthese 2011	28
1.2.6 Wasserstoffperoxidlösung Synthese 2022	29
1.2.7 Farbstofflösungen Synthese 2011 (z.B. Ethacridinlactat, Kaliumpermanganat u.a.)	29
1.2.8 Farbstofflösungen Synthese 2022.....	31
1.2.9 Flüssige Sauerstoff Peroxyd Lavage Synthese 2011	31
1.2.10 Flüssige Sauerstoff Peroxyd Lavage Synthese 2022 (Ozon-Lavage).....	31
1.2.11 Weitere Spüllösungen und Ergebnisse aus Meta-Analysen zu unterschiedlichen antimikrobiellen Substanzen	32
1.3 Antiseptikalösungen.....	33
1.3.1 Octenidin Synthese 2011	33
1.3.2 Octenidin Synthese 2022	33
1.4 Chirurgisches Débridement	36
1.4.1 Evidenzsynthese Débridement 2011	36
1.4.2 Evidenzsynthese Débridement 2022.....	41
1.5 Topische Anwendungen zur Unterstützung der Passiven Periodischen Wundreinigung (PPW) oder Befeuchtung der Wunde	42

1.5.1	Evidenz PPW-Verfahren	42
1.5.2	Evidenz zur Wundreinigungswirkung verschiedener Verfahren.....	75
2	Wundauflagen und topische Anwendungen.....	77
2.1	Schaumstoffe Synthese 2011	77
2.2	Schaumstoffverbände Synthese 2022	80
2.3	Hydrokolloid Synthese 2011	83
2.4	Hydrokolloid Synthese 2022	86
2.5	Mikrofaser/Hydrofaser Synthese 2011	88
2.6	Mikrofaser/Hydrofaser Synthese 2022	91
2.7	Superabsorbierende Verbände mit Polyacrylaten Synthese 2011.....	93
2.8	Superabsorbierende Verbände mit Polyacrylaten Synthese 2022.....	94
2.9	Alginat Synthese 2011	94
2.10	Alginat Synthese 2022.....	96
2.11	Folien Synthese 2011	97
2.12	Folien Synthese 2022.....	97
2.13	Gaze Synthese 2011	97
2.14	Gaze Synthese 2022	99
2.15	Mull- und Vlieskompressen Synthese 2011	99
2.16	Mull- und Vlieskompressen Synthese 2022	100
2.17	Evidenz zu wirkstoffhaltigen Produkten.....	101
2.17.1	Cadexomer-Iod Synthese 2011.....	101
2.17.2	Cadexomer-Iod Synthese 2022.....	108
2.17.3	PVP-Iod- haltige Produkte Synthese 2011	109
2.17.4	PVP-iodhaltige Produkte Synthese 2022	113
2.17.5	Polihexanid- oder octenidinhaltige Wundauflagen und Gele Synthese 2011	113
2.17.6	Polihexanid- oder octenidinhaltige Wundauflagen und Gele Synthese 2022	114
2.17.7	Chloramin Synthese 2011	115
2.17.8	Chloramin Synthese 2022.....	115
2.17.9	Silberhaltige Produkte Synthese 2011	115
2.17.10	Silberhaltige Produkte Synthese 2022	126
2.17.11	Ibuprofenhaltige Wundauflagen Synthese 2011	133
2.17.12	Schmerzreduzierende Wundauflagen Synthese 2022.....	135
2.17.13	Aktivkohlekompressen Synthese 2011.....	138
2.17.14	Aktivkohlekompressen Synthese 2022.....	141

2.17.15 Lokale Antibiotika Synthese 2022	141
2.17.16 Kollagen, Hyaluronsäure Synthese 2011	142
2.17.17 „proteasemodulierende“ Wundprodukte Synthese 2022.....	146
2.17.18 „proteasemodulierende“ Wundprodukte Hyaluronsäure Synthese 2022.....	152
2.17.19 Keratinhaltige Produkte Synthese 2022	157
2.17.20 Hämoglobin Synthese 2022	160
2.17.21 Wachstumsfaktoren Synthese 2011	161
2.17.22 Wachstumsfaktoren Synthese 2022.....	167
2.17.23 Hautersatz Synthese 2022.....	170
2.17.24 Plättchen- oder thrombozytenreiches Plasma (PRP) Synthese 2022.....	185
2.17.25 Traditionelle chinesische Medizin, Kräuter und sonstige alternative Produkte 2022	191
2.17.26 Autologer Fibrin-Wundverband 2022.....	194
2.17.27 Sonstiges	197
3 Wundrand- und Umgebungsschutz.....	199
3.1 Evidenzsynthese 2011	199
3.1.1 Acrylatfilm	199
3.1.2 Zinkoxidhaltige Produkte.....	202
3.1.3 Sonstige Verfahren zum Wundrand- und Wundumgebungsschutz	203
3.2 Evidenzsynthese 2022.....	204
4 Adjuvante Maßnahmen (früher physikalische Interventionen).....	205
4.1 Evidenz zu physikalischen Verfahren.....	205
4.1.1 Vakuumversiegelungstherapie Synthese 2011	205
4.1.2 Vakuumversiegelungstherapie Synthese 2022	213
4.1.3 Vergleich verschiedener Vakuumversiegelungstherapiesysteme	223
4.1.4 Reizstrom Synthese 2011	228
4.1.5 Reizstrom Synthese 2022	230
4.1.6 Stoßwellentherapie Synthese 2011.....	231
4.1.7 Stoßwellentherapie (Schockwellen) Synthese 2022.....	233
4.1.8 Softlasertherapie Synthese 2011	237
4.1.9 Phototherapie (Softlaser, LED) 2022.....	241
4.1.10 Magnetfeldtherapie Synthese 2011.....	246
4.1.11 Magnetfeldtherapie Synthese 2022.....	248
4.1.12 Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA) Synthese 2011	250
4.1.13 Wassergefiltertes Infrarot (wIRA) Synthese 2022.....	253
4.1.14 Hyperbare Sauerstofftherapie Synthese 2011.....	253

4.1.15	Hyperbare Sauerstofftherapie Synthese 2022.....	263
4.1.16	Ultraschall Synthese 2011	269
4.1.17	Ultraschall Synthese 2022	274
4.1.18	Niedertemperaturplasma Synthese 2022.....	278
4.1.19	Ozontherapie Synthese 2022.....	281
4.1.20	Topische O ₂ Therapie Synthese 2022.....	282
5	Organisation der Versorgung	288
5.1	Modelle der Versorgung Synthese 2011	292
5.2	Modelle integrierter Versorgung Synthese 2022	297
5.3	Ergebnisse aus indirekter Evidenz.....	299
6	Literaturverzeichnis.....	300
7	Anhang	333

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABI	Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-index)
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
aFGF	Angesäuerte Fibroblasten-Wachstumsfaktoren
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR	Measurement Tool for the Assessment of Multiple Systematic Reviews
AMWT	Advanced Moist Wound Therapy
AU\$	Australischer Dollar
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CGF	Wachstumsfaktor
CSR	Cochrane Systematic Review
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
CWIS	Cardiff Wound Impact Scale
DFS	Diabetisches Fußsyndrom
DFU	Diabetisches Fußulcus
DGP	Deutschen Gesellschaft für Phlebologie e.V.
DNQP	Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege
ECM	Extrazelluläre Matrix
E.coli	Escherichia coli
EGF	Epidermale Wachstumsfaktoren
EPOC	Effective Practice and Organisation of Care
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good clinical practice
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HBO	Hyperbare Sauerstofftherapie
HFU	Hochfrequenter Ultraschall
HNLT	Helium-Neon-Lasertherapie
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessment
HVPC	High Voltage Pulsed Current (hochspannungsgepulstem Gleichstrom)
IG	Interventionsgruppe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IWGDF	International Working Group on the Diabetic Foot
ISO	International Organization for Standardization
ITT-Analyse	Intention-to-treat-Analyse
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LLLT	Low Level Laser Therapy
LQ	Lebensqualität
MA	Meta-Analyse
MD	Mean Deviation (mittlere absolute Abweichung)
MDS	Minimum Data Sets
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NFU	Niederfrequenter Ultraschall
NNT	Number needed to treat
OR	Odds Ratio
PAR	Clinically relevant pain relief
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PHMB	Polyhexamethylenbiguanid
PICO	Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcomes (Mnemonic)
PMWP	„proteasemodulierende“ Wundprodukte
PP-Analyse	Per-Protokoll-Analyse
PPW	Passive periodische Wundreinigung
PRP	Plättchen- oder thrombozytenreiches Plasma
PVP-Iod	Polyvinylpyrrolidon-Iod
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SIS	Schwein-Dünndarm-Submukosa
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SR	Systematic Review
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
TLC-NOSF	Nano Oligosaccharidfaktor
TN	Teilnehmende
UCA	Ulcus cruris arteriosum

UCM	Ulcus cruris mixtum
UCV	Ulcus cruris venosum
VAC- Therapie	Vakuumversiegelungstherapie
wIRA	Wassergefiltertes Infrarot A

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Isotone Kochsalzlösung	18
Tabelle 2: Ringerlösung.....	19
Tabelle 3: Leitungswasser	20
Tabelle 4: GRADE Evidenzprofil Wasser.....	24
Tabelle 5: Wundspüllösungen mit chemischen Zusätzen	26
Tabelle 6: Wundspüllösungen mit Wasserstoffperoxidlösung 3%	28
Tabelle 7: Farbstofflösungen	29
Tabelle 8: GRADE Evidenzprofil Ethacridinlactat.....	31
Tabelle 9: GRADE - Octenidin Spray vs. Ringerlösung bei UCV mit lokalen Zeichen einer Wundinfektion	34
Tabelle 10: Chirurgisches Débridement.....	36
Tabelle 11: GRADE Evidenzprofil Chirurgisches Débridement 1	39
Tabelle 12: GRADE Evidenzprofil Chirurgisches Débridement 2	40
Tabelle 13: GRADE Evidenzprofil Chirurgisches Débridement 3	40
Tabelle 14: Fliegenlarven	42
Tabelle 15: GRADE Evidenzprofil Fliegenlarven 1.....	45
Tabelle 16: GRADE Evidenzprofil Fliegenlarven 2.....	46
Tabelle 17: GRADE Evidenzprofil Fliegenlarven 3.....	46
Tabelle 18: GRADE Evidenzprofil Fliegenlarven 4.....	47
Tabelle 19: Enzyme.....	48
Tabelle 20: GRADE Evidenzprofil Enzyme 1	49
Tabelle 21: GRADE Evidenzprofil Enzyme 2	49
Tabelle 22: GRADE Evidenzprofil Enzyme 3	50
Tabelle 23: GRADE - Fibringel vs. Hydrogel bei DFU ohne klinische Zeichen einer Wundinfektion	51
Tabelle 24: GRADE - Clostridien Kollagenase vs. Silberverbände bei DFU Wagner I /II	53
Tabelle 25: GRADE - Papaingel 2-8% vs. Hydrogel bei UCV	56
Tabelle 26: Dauerbefeuchtung mit Polyacrylat	57
Tabelle 27: Nasstherapie mit Polyacrylat.....	58
Tabelle 28: Medizinischer Honig.....	59
Tabelle 29: GRADE Evidenzprofil medizinischer Honig	62

Tabelle 30: GRADE - Honig vs. wirkstofffreie Wundprodukte bei UCV	63
Tabelle 31: GRADE - Honig vs. Gaze (befeuchtet oder Fettgaze) bei DFU Wagner I/II	66
Tabelle 32: GRADE - Honig vs. Gaze (befeuchtet oder Fettgaze) bei DFU Wagner I/II (erweitert).....	67
Tabelle 33: Hydrogel	68
Tabelle 34: GRADE Evidenzprofil Hydrogel 1	70
Tabelle 35: GRADE Evidenzprofil Hydrogel 2.....	71
Tabelle 36: GRADE Evidenzprofil Hydrogel 3.....	72
Tabelle 37: GRADE - Hydrogel vs. „basic wound contact dressing“ bei DFU.....	73
Tabelle 38: GRADE - Feuchte Biocellulose vs. Fettgaze bei UCV mit >50% Belägen („non-viable yellow tissue“)......	74
Tabelle 39: Schaumstoff.....	77
Tabelle 40: GRADE Evidenzprofil Schaumstoff 1	79
Tabelle 41: GRADE Evidenzprofil Schaumstoff 2	79
Tabelle 42: GRADE Evidenzprofil Schaumstoff 3	80
Tabelle 43: GRADE Evidenzprofil Schaumstoff 4	80
Tabelle 44: GRADE - Schaumstoff vs. Fettgaze bei DFU	81
Tabelle 45: Hydrokolloid	83
Tabelle 46: GRADE Evidenzprofil Hydrokolloid 1	85
Tabelle 47: GRADE Evidenzprofil Hydrokolloid 2	85
Tabelle 48: GRADE Evidenzprofil Hydrokolloid 3	85
Tabelle 49: GRADE Evidenzprofil Hydrokolloid 4	86
Tabelle 50: GRADE - Hydrokolloid vs. Schaumstoff bei UCV	87
Tabelle 51: Hydro/Mikrofaser.....	88
Tabelle 52: GRADE Evidenzprofil Mikro/Hydrofaser 1	90
Tabelle 53: GRADE Evidenzprofil Hydrofaser 2.....	90
Tabelle 54: GRADE Evidenzprofil Hydrofaser 3.....	91
Tabelle 55: GRADE - Nanofaser vs. Schaumstoffwundverband bei UCV	92
Tabelle 56: Polyacrylat	93
Tabelle 57: Alginat.....	94
Tabelle 58: GRADE Evidenzprofil Alginat	96
Tabelle 59: Folien.....	97
Tabelle 60: Gaze	98

Tabelle 61: Mull- und Vlieskompressen	99
Tabelle 62: Cadexomer-Iod	101
Tabelle 63: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 1	104
Tabelle 64: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 2	104
Tabelle 65: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 3	105
Tabelle 66: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 4	105
Tabelle 67: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 5	105
Tabelle 68: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 6	106
Tabelle 69: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 7	106
Tabelle 70: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 8	107
Tabelle 71: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 9	107
Tabelle 72: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 10.....	107
Tabelle 73: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 11.....	108
Tabelle 74: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 12.....	108
Tabelle 75: GRADE Evidenzprofil PVP-Iod-Gaze	111
Tabelle 76: PVP-Iod-haltige Salben/Gele	112
Tabelle 77: Polihexanid- oder octenidinhaltige Wundauflagen und Gele	113
Tabelle 78: Silberhaltige Produkte/Wundauflagen	115
Tabelle 79: GRADE Evidenzprofil Silber 1	120
Tabelle 80: GRADE Evidenzprofil Silber 2.....	121
Tabelle 81: GRADE Evidenzprofil Silber 3.....	122
Tabelle 82: GRADE Evidenzprofil Silber 4.....	122
Tabelle 83: GRADE Evidenzprofil Silber 5.....	123
Tabelle 84: GRADE Evidenzprofil Silber 6.....	123
Tabelle 85: GRADE Evidenzprofil Silber 7.....	123
Tabelle 86: GRADE Evidenzprofil Silber 8.....	124
Tabelle 87: GRADE Evidenzprofil Silber 9.....	124
Tabelle 88: GRADE Evidenzprofil Silber 10.....	125
Tabelle 89: GRADE - Wundauflage mit Silber vs. wirkstofffreie Wundauflagen bei DFU	127
Tabelle 90: GRADE – Schaumstoffwundverband mit Silber vs. wirkstofffreier Schaumstoffwundverband (ohne Silber) bei überwiegend UCV mit klinischen Infektionszeichen.....	131
Tabelle 91: Ibuprofenhaltige Wundauflagen	133

Tabelle 92: GRADE Evidenzprofil Ibuprofen Wundauflage	135
Tabelle 93: GRADE - ibuprofenhaltige Wundauflagen vs. nicht-ibuprofenhaltige Wundauflagen bei UCV.....	137
Tabelle 94: Aktivkohlekompressen	138
Tabelle 95: GRADE Evidenzprofil Aktivkohlekompressen	140
Tabelle 96: Kollagen/Hyaluronsäure/NOSF	142
Tabelle 97: GRADE Evidenzprofil Kollagen 1	143
Tabelle 98: GRADE Evidenzprofil Kollagen 2	143
Tabelle 99: GRADE Evidenzprofil Kollagen 3	144
Tabelle 100: GRADE Evidenzprofil Kollagen 4	144
Tabelle 101: GRADE Evidenzprofil Kollagen/NOSF	144
Tabelle 102: GRADE – TLC-NOSF-Wundverband auf Schaumstoffgrundlage vs. TLC-Wundverband auf Schaumstoffgrundlage bei UCV	148
Tabelle 103: GRADE - TLC-Wundverband mit NOSF vs. TLC-Wundverband ohne NOSF bei DFU.....	151
Tabelle 104: GRADE – Hyaluronsäurederivat-Wundauflage vs. Standardwundtherapie bei DFU	153
Tabelle 105: GRADE - Hyaluronsäurederivat-Wundauflage vs. Standardwundtherapie bei UCM	154
Tabelle 106: GRADE - Hyaluronsäure-Creme 2% vs. Placebo-Creme bei UCV/ UCM ohne klinische Zeichen einer Wundinfektion	157
Tabelle 107: GRADE - keratinhaltige Wundauflage vs. Standardwundtherapie bei UCV	158
Tabelle 108: GRADE - Hämoglobinspray vs. Standardbehandlung bei UCV	161
Tabelle 109: PDGF.....	161
Tabelle 110: GRADE Evidenzprofil PDGF 1	164
Tabelle 111: GRADE Evidenzprofil PDGF 2	165
Tabelle 112: GRADE Evidenzprofil PDGF 3	165
Tabelle 113: GRADE Evidenzprofil PDGF 4	166
Tabelle 114: GRADE Evidenzprofil PDGF 5	166
Tabelle 115: GRADE Evidenzprofil PDGF 6	167
Tabelle 116: GRADE - Synth. Hautersatz vs. Standardwundtherapie bei UCV.....	174
Tabelle 117: GRADE - Hautersatz bei DFU.....	182
Tabelle 118: GRADE Plättchen- oder thrombozytenreiches Plasma (PRP) (autolog & allogene) verglichen mit Standardwundtherapie bei DFU	189

Tabelle 119: GRADE - Traditionell chinesische Medizin vs. Standardwundtherapie bei UCV	192
Tabelle 120: GRADE - Shengji Yuhong vs. Vaseline bei UCV	194
Tabelle 121: GRADE - Autologer Fibrin-Patch mit SWT vs. SWT bei DFU (ohne klinische Zeichen einer Wundinfektion)	196
Tabelle 122: GRADE - Kühlpatch vs. Placebokühlpatch bei abgeheilten UCV/DFU	198
Tabelle 123: Acrylatfilm	199
Tabelle 124: GRADE Evidenzprofil Acrylatfilm 1	201
Tabelle 125: GRADE Evidenzprofil Acrylatfilm 2	201
Tabelle 126: Zinkoxidhaltige Produkte	202
Tabelle 127: Vakuumtherapie	205
Tabelle 128: GRADE Evidenzprofil Vakuumtherapie 1	210
Tabelle 129: GRADE Evidenzprofil Vakuumtherapie 2	211
Tabelle 130: GRADE Evidenzprofil Vakuumtherapie 3	211
Tabelle 131: GRADE Evidenzprofil Vakuumtherapie 4	212
Tabelle 132: GRADE Evidenzprofil Vakuumtherapie 5	212
Tabelle 133: VAC-Therapie vs. SWT bei DFU (ohne spezifische Angaben zu chirurgischem Verschluss/plast. Deckung)	218
Tabelle 134: VAC-Therapie vs. AMWT bei DFU	221
Tabelle 135: VAC-Therapie vs. SWT bei UCV/UCA/UCM	222
Tabelle 136: traditionelle VAC-Therapie (125mmHg, elektrisch betrieben) vs. Vakuum-Einmalgerät (80 mmHg, Batteriebetrieben) bei Fußwunden (UCV und DFU ohne klinische Zeichen einer Wundinfektion)	225
Tabelle 137: VAC-Therapie ohne Irrigation vs. mit Irrigation (0,1% Polihexanid) bei DFU mit klinischen Zeichen einer Wundinfektion	227
Tabelle 138: Reizstrom	228
Tabelle 139: GRADE Evidenzprofil Reizstrom 1	229
Tabelle 140: GRADE Evidenzprofil Reizstrom 2	229
Tabelle 141: Stoßwellentherapie	231
Tabelle 142: GRADE Evidenzprofil Stoßwellentherapie	232
Tabelle 143: Stoßwellentherapie vs. keine Stoßwellentherapie bei DFU	235
Tabelle 144: Softlasertherapie	237
Tabelle 145: GRADE Evidenzprofil Softlaser 1	239
Tabelle 146: GRADE Evidenzprofil Softlaser 2	239
Tabelle 147: GRADE Evidenzprofil Softlaser 3	240

Tabelle 148: GRADE Evidenzprofil Softlaser 4	240
Tabelle 149: GRADE - Phototherapie vs. Placebo bei DFU.....	244
Tabelle 150: GRADE - Low level Lasertherapie vs. Standardtherapie bei DFU	245
Tabelle 151: Magnetfeldtherapie	246
Tabelle 152: GRADE Evidenzprofil Magnetfeldtherapie 1.....	248
Tabelle 153: GRADE Evidenzprofil Magnetfeldtherapie 2.....	248
Tabelle 154: GRADE - Magnetfeldtherapie vs. Scheintherapie bei DFU.....	249
Tabelle 155: Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA)	250
Tabelle 156: GRADE Evidenzprofil wIRA	252
Tabelle 157: GRADE Evidenzprofil wIRA 2	252
Tabelle 158: Hyperbare Sauerstofftherapie	253
Tabelle 159: GRADE Evidenzprofil HBO 1	259
Tabelle 160: GRADE Evidenzprofil HBO 2	260
Tabelle 161: GRADE Evidenzprofil HBO 3	260
Tabelle 162: GRADE Evidenzprofil HBO 4	261
Tabelle 163: GRADE Evidenzprofil HBO 5	261
Tabelle 164: GRADE Evidenzprofil HBO 6	262
Tabelle 165: HBO mit Standardwundtherapie vs. Standardwundtherapie bei ischämischen DFU.....	267
Tabelle 166: GRADE Evidenzprofil Ultraschall 1	272
Tabelle 167: GRADE Evidenzprofil Ultraschall 2	273
Tabelle 168: GRADE Evidenzprofil Ultraschall 3	273
Tabelle 169: GRADE Evidenzprofil Ultraschall 4	274
Tabelle 170: GRADE Evidenzprofil Ultraschall 5	274
Tabelle 171: GRADE - Niederfrequenter Ultraschall vs. Standardbehandlung bei UCV (Meta-Analyse)	277
Tabelle 172: Niedertemperaturplasma vs. Sham Therapie bei DFU Wagner Armstrong 1b/2b	280
Tabelle 173: GRADE - Topische O ₂ Therapie vs. Sham Therapie/Standardwundtherapie bei DFU	284
Tabelle 174: GRADE - Topische intermittierende O ₂ Therapie vs. Sham Therapie bei DFU	286
Tabelle 175: Elemente von Versorgungsmodellen im Bereich chronischer Beinulzerationen	288
Tabelle 176: Vergleichbare Modelle/komplexe Interventionen	292

Tabelle 177:GRADE Evidenzprofil Leg Club Model295
Tabelle 178: Komplexe Versorgungsform vs. Standardversorgung bei DFU298

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Silber WA vs. wirkstofffreie WA Wundverschluss (ohne Tsang 2017) (ca. 13% mit antibiotikapfl. Wundinfektionen).....	127
Abbildung 2: Silberhaltige WA (gemischt) im Vergleich wirkstofffreie WA Wundverschluss (mit Tsang 2017) (ca.12 % mit antibiotikapfl. Wundinfektion).....	127
Abbildung 3: Silberschaum vs. Schaum Endpunkt „kompletter Wundverschluss“ bei kritisch kolonisierten UCV oder mit klinischen Zeichen einer Wundinfektion.....	130
Abbildung 4: HA vs. keine HA bei UCM - Endpunkt „Wundheilung“.....	154
Abbildung 5: Wundverschluss bei synth. Hautersatz vs. Standardwundtherapie bei UCV.....	175
Abbildung 6: Wundverschluss bei synth. Hautersatz vs. Standardwundtherapie bei DFU.....	179
Abbildung 7: Funnel Plot - RCTs synth. Hautersatz bei DFU.....	179
Abbildung 8: Klinische Zeichen einer Wundinfektion bei synth. Hautersatz vs. Standardwundtherapie bei DFU.....	180
Abbildung 9: Amputation bei Hautersatz vs Standardwundtherapie bei DFU.....	181
Abbildung 10 Wundverschluss nach 12 Wochen bei Hautersatz vs. Standardwundversorgung (low risk of Bias und überwiegend schwer heilende DFU).....	182
Abbildung 11: Wundverschluss bei PRP vs. SWT bei DFU.....	187
Abbildung 12: Shengji Yuhong vs.Vaseline bei UCV.....	193
Abbildung 13: Kühlpatch vs. Placebokühlpatch bei abgeheilten UCV/DFU im Hinblick auf Ulcusrezidiv.....	197
Abbildung 14: Kompletter Wundverschluss nach 16 Wochen Follow up bei VAC-Therapie vs. SWT bei DFU.....	216
Abbildung 15: Wundheilung bei VAC-Therapie vs. Standardwundtherapie bei DFU (teilweise inkl. nach chir. Intervention, Follow up medium term (8-16 Wochen), long term [>16Wochen), unklar) ¹	216
Abbildung 16: Wundheilung bei VAC Therapie vs. Standardwundtherapie bei DFU (teilweise inkl. nach chir. Intervention, Follow up medium term (8-16 Wochen; unklar).....	217
Abbildung 17: Anteil der Amputationen VAC-Therapie vs. SWT bei DFU.....	217
Abbildung 18: Kompletter Wundverschluss innerhalb von 12 Monaten bei UCV.....	223
Abbildung 19: Kompletter Wundverschluss bei Stoßwellentherapie vs. Sham/SWT bis zu 20 Wochen Follow up.....	235
Abbildung 20: Endpunkt Kompletter Wundverschluss nach 12 Monaten (IGWIG MA ergänzt um Santema 2018 & Salama 2019).....	266

Abbildung 21: Funnel Plot zu Meta-Analyse zu HBO bei Wundverschluss	266
Abbildung 22: Endpunkt kompletter Wundverschluss für NFU vs. kein NFU bei UCV.....	276
Abbildung 23: Topische O ₂ -Therapie vs. Sham-Therapie/STW bei DFU (Wundverschluss 12 WO)	285

1 WUNDREINIGUNG UND DÉBRIDEMENT

1.1 Aktive Periodische Wundreinigung

1.1.1 Isotone Kochsalzlösung/Wasser Synthese 2011

*Fragestellung: Bei Patient*innen mit chronischen Wunden: Welche Effekte hat eine Wundreinigung mit Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) versus keine Wundreinigung mit Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) und im Vergleich mit anderen Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Klug E., Burckhardt, M.

Tabelle 1: Isotone Kochsalzlösung

Evidenz	1 systematische Übersichtsarbeit Fernandez & Griffiths 2008 (Fernandez und Griffiths, 2008) daraus 1 RCT Griffiths et al. 2001 (Griffiths et al., 2001)
Wirksamkeitsprinzip	Spüleffekt, letztlich mechanische Reinigung und Verdünnungseffekt Vorteil: physiologische, isotone Lösung, daher keine Zelltoxizität, verursacht keine Allergien (Hübner et al., 2007)
Anwendungshinweise	Sterile isotone Kochsalzlösungen sind nicht konserviert. Sie sind zum sofortigen Gebrauch bestimmt. Reste sind zu verwerfen. Dies gilt auch für den Einsatz als Spüllösung für Wunden (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut, 2005).

Hintergrundtext:

Es erfolgt der Vergleich einer Wundreinigung mit Leitungswasser gegenüber einer Wundreinigung mit isotoner Kochsalzlösung. Es gibt keinen Studienarm, in dem „keine Wundreinigung“ untersucht wurde. Die nur kleinen Fallzahlen „infizierter Wunden“ (3/26 in der Gruppe „Kochsalzlösung“ vs. 0/23 in der Gruppe „Leitungswasser“) führen zu dem weiten 95%-Konfidenzintervall bei einer mittleren Qualität der Evidenz. Bezüglich des sekundären Endpunktes „Kompletter Wundverschluss“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen.

Es liegt keine Evidenz zur Überlegenheit von isotoner Kochsalzlösung im Vergleich mit Leitungswasser oder Ringerlösung bei der Reinigung chronischer Wunden vor. Nach Anbruch ist die Sterilität nicht mehr gewährleistet. Unkonservierte Spüllösungen für Wunden sind nach Europäischem Arzneibuch zum sofortigen Verbrauch bestimmt, Reste sind zu verwerfen (Zielinski und Lewandowska, 2010).

1.1.2 Isotone Kochsalzlösung/Wasser Synthese 2022

Es wurden keine weiteren RCTs identifiziert.

1.1.3 Ringerlösung Synthese 2011

*Fragestellung: Bei Patient*innen mit chronischen Wunden: Welche Effekte hat eine Wundreinigung mit Ringerlösung versus keine Wundreinigung mit Ringerlösung und im Vergleich mit anderen Spüllösungen? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Klug E., Nink-Grebe

Tabelle 2: Ringerlösung

Evidenz	Bezüglich des Endpunktes „Wundheilung chronischer Wunden“ liegt keine Evidenz für die Wirksamkeit von Ringerlösung vor.
Wirksamkeitsprinzip	Spüleffekt, letztlich mechanische Reinigung und Verdünnungseffekt. Ringerlösung enthält neben Natrium auch Calcium und Kalium. Physiologische, isotone Lösung, daher keine Zelltoxizität, verursacht keine Allergien (Hübner et al., 2007).
Anwendungshinweise	Sterile isotone Ringerlösung ist nicht konserviert. Sie ist zum sofortigen Gebrauch bestimmt. Reste sind zu verwerfen. Dies gilt auch für den Einsatz als Spüllösung für Wunden (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut, 2005).

Hintergrundtext:

Es liegt keine Evidenz zur Wirksamkeit von Ringerlösung bei der Wundreinigung chronischer Wunden vor.

Sterile Lösungen und unkonservierte Spüllösungen sind nach Europäischem Arzneibuch zum sofortigen Gebrauch bestimmt (Zielinski und Lewandowska, 2010).

1.1.4 Ringerlösung Synthese 2022

Es wurden keine weiteren RCTs identifiziert.

1.1.5 Leitungswasser Synthese 2011

*Fragestellung: Bei Patient*innen mit chronischen Wunden: Welche Effekte hat eine Wundreinigung mit Leitungswasser versus keine Wundreinigung mit Leitungswasser und im Vergleich mit anderen Spüllösungen? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Klug E., Hack A., Seipp H.-M., Bauernfeind G., Nink-Grebe B.

Tabelle 3: Leitungswasser

Evidenz	1 systematische Übersichtsarbeit Fernandez and Griffiths 2008 (Fernandez und Griffiths, 2008) daraus 1 RCT Griffiths et al. 2001 (Griffiths et al., 2001)
Wirksamkeitsprinzip	Spüleffekt, letztlich mechanische Reinigung und Verdünnungseffekt.
Anwendungshinweise	Leitungswasser stellt keine sterile Wundspüllösung dar. Leitungswasser ist nicht frei von Mikroorganismen. RKI-Empfehlungen richten sich gegen die Empfehlung von Wundspülungen mit fließendem Leitungswasser.

Hintergrundtext:

Ein Cochrane Review von Fernandez und Griffiths (Fernandez und Griffiths, 2008) untersucht die Effektivität der Wundreinigung mit Leitungswasser (im Vergleich zu „keiner Wundreinigung“ bzw. im Vergleich zu „Wundreinigung mit isotoner Kochsalzlösung“) in Bezug auf die Wundheilung und die Vermeidung von Infektionen. Von den insgesamt elf im Review berücksichtigten Studien untersuchte jedoch nur eine einzige Patient*innen mit chronischen Wunden (Griffiths et al., 2001). Es muss daher kritisch hinterfragt werden, ob anhand dieses Reviews eine Empfehlung für die Behandlung chronischer Wunden abgeleitet werden kann.

Es wurde daher eine isolierte Bewertung der Studie (Griffiths et al., 2001) durchgeführt. Darin erfolgt der Vergleich einer Wundreinigung mit Leitungswasser gegenüber einer Wundreinigung mit isotoner Kochsalzlösung. Es gibt keinen Studienarm, in dem „keine Wundreinigung“ untersucht wurde. Die Qualität des dabei verwendeten Leitungswassers (z. B. Verwendung von Sterilfiltern, nach Abkochen, grundsätzliche oder risikoorientierte Chlorbehandlung des Wassers etc.) wurde methodisch nicht definiert. Chronische Wunden wurden unter der Behandlung lediglich über einen Zeitraum von sechs Wochen beobachtet, eine Aussage über den Langzeiteffekt kann daher nicht getroffen werden. Es ist nicht dokumentiert, in welchem Stadium der Wundheilung sich die behandelten chronischen Wunden befanden. Bezüglich des Endpunktes „Infektion“ zeigte sich ein Vorteil der mit Leitungswasser behandelten Wunden, welcher jedoch nicht statistisch signifikant war (RR 0,16; 95%-KI 0,01 bis 2,96). Die nur kleinen Fallzahlen infizierter Wunden (3/26 in der Gruppe „Kochsalzlösung“ vs. 0/23 in der Gruppe „Leitungswasser“) führen zu dem weiten 95%-Konfidenzintervall bei einer mittleren Qualität der Evidenz. Bezüglich des sekundären Endpunktes „Wundheilung“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen, dies mit einer mittleren Qualität der Evidenz (RR 0,57; 95%-KI 0,3 bis 1,07).

Bezüglich der Patient*innenzufriedenheit wird in der Studie von Griffiths (Griffiths et al., 2001) berichtet, dass die Patient*innen, die ihre Wunden vor Beginn der Studie selbst mit Leitungswasser ausgeduscht hatten, angaben, diese Methode auch weiterhin zu bevorzugen.

Da insbesondere die Kriterien zum Nachweis des Endpunkt-Kriteriums „Infektion“ nicht definiert waren, kann das günstigere Abschneiden der mit Leitungswasser behandelten Wunden (RR 0,16; 95%-KI 0,01 bis 2,96) als Bewertungsgrundlage nicht uneingeschränkt akzeptiert werden. Zu bedenken gilt, dass die Studie in Australien durchgeführt wurde. In der Studie Griffith wird angegeben: „Wasserqualität nach australischem Standard“, wobei die Qualität des Leitungswassers nicht detailliert beschrieben wird (z.B. Belastung mit Mikroorganismen, Chlorbehandlung des Wassers etc.).

Hinweise aus nicht experimenteller Literatur:

In australischen Wasserversorgungssystemen liegen die Konzentrationen des freien Chlors, wenn es als Desinfektionsmittel zur Anwendung kommt, im Bereich von 0,1 mg/L bis zu 4 mg/L, im Allgemeinen aber nur bei Werten um 0,2 mg/L. In Kanada ist Trinkwasser grundsätzlich zu desinfizieren, Ausnahmegenehmigungen sind jedoch möglich. Die Konzentrationen des freien Chlors im kanadischen Trinkwasser liegen am Ausgang der Wasserwerke im Bereich von 0,4 mg/L bis zu 2 mg/L. Auch in den USA wird Trinkwasser

grundsätzlich desinfiziert. Bei Anwendung von Chlor oder Chloraminen darf der Restchlorgehalt 4,0 mg/L nicht überschreiten. In Deutschland wird das Trinkwasser in der Regel nur im Bedarfsfall (nach erfolgter Kontamination) und auch dann nur schwach gechlort. Der zulässige Konzentrationsbereich für freies Chlor nach Abschluss der Aufbereitung im Bedarfsfall beträgt dann nur 0,1 mg/L bis zu 0,3 mg/L - abgesehen von besonderen Ausnahmen.

Aufgrund unterschiedlicher gesetzlicher Bestimmungen für die Trinkwasserdesinfektion und der deswegen unterschiedlichen Beschaffenheit des Trinkwassers ist das Studienergebnis auf deutsche Verhältnisse nicht uneingeschränkt übertragbar.

Zur Überprüfung der Wasserqualität wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. eine Probenahme in Privathaushalten von Menschen mit chronischen Wunden durchgeführt. Die Probenahme erfolgte gemäß der EG ISO 19458:2006 (D). Die Untersuchung und Bewertung wurde von einem für Wasserproben akkreditierten Labor durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen korrelieren mit anderen Berichten zu Verunreinigungen des Leitungswassers mit Pseudomonaden und anderen gramnegativen Bakterien (Marciano-Cabral et al., 2010, Stojek und Dutkiewicz, 2006, Stojek et al., 2008, Trautmann et al., 2009). Selbst bei ab Wasserwerk optimaler Trinkwasserqualität kann eine Kontamination mit den genannten Bakterien im Leitungssystem des Endverbrauchers erfolgen. Ob Bakterienfilter (in Armaturen und Duschköpfen) zur Keimreduktion (Exner et al., 2005, Vianelli et al., 2006) einen probaten Lösungsansatz darstellen, ist unklar. Eine Kontamination mit gramnegativen Bakterien aus nichtfiltriertem Leitungswasser ist nicht sicher auszuschließen, da bei der Überwachung gemäß Trinkwasserverordnung nur *Escherichia coli* (E.coli), Enterokokken und Coliforme Bakterien als mikrobiologische Parameter bestimmt werden (Bundesministerium der Justiz, 2006). Daher kann ein Entzündungs- und Erkrankungsrisiko durch Pseudomonaden und andere gramnegative Erreger nicht sicher ausgeschlossen werden.

Im Hinblick auf den Heilungsverlauf chronischer Wunden liegen hierzu keine Studienergebnisse im Einschlussgebiet der Leitlinie vor.

Aus (patho-)physiologischen Gesichtspunkten ist zunächst abzuleiten, dass eine mikrobielle Kontamination der Wunde durch die Spülung mit Leitungswasser erfolgen und die Wundheilung verzögern könnte. Dies begründet die präventive Forderung nach einer sterilen Wundspüllösung.

Gemäß der Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI) „Infektionsprävention in Heimen“ (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut, 2005) und „Prävention von postoperativen Wundinfektionen“ (Prevention of postoperative surgical wound infection: recommendations of the Hospital Hygiene and Infection Prevention Committee of the Robert Koch Institute, 2007), sind beim Verbandwechsel nur sterile Materialien zu verwenden.

Schlussfolgerung:

Anhand der vorliegenden experimentellen Studien können keine Aussagen zum Nutzen oder Schaden der Reinigung der Wunde mit Leitungswasser gemacht werden. Die Hinweise zu einem potentiellen Schaden ergeben sich aus nicht experimenteller Literatur. Die Spülung von Wunden mit Leitungswasser und die damit verbundene Frage, ob Patient*innen duschen dürften, wurde im Expertenkreis stark kontrovers diskutiert und führte zu mehreren Änderungen und Anpassungen der Aussage. Bei einer durch Ischämie und Diabetes mellitus gestörten Wundheilung ist aufgrund der Pathophysiologie anzunehmen, dass das Risiko, bei Eindringen eines Krankheitserregers eine lokale Entzündungsreaktion und/oder systemische Infektionserkrankung zu entwickeln, größer ist als bei einem rein venös bedingten Ulcus. Auf der anderen Seite kann die Körperpflege durch Duschen erheblich zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Ob Patient*innen für die Dauer der Wundheilung duschen können oder nicht, kann losgelöst von der Frage nach der Wundspülung mit Leitungswasser betrachtet werden, da für die Körperpflege auch Alternativen wie zum Beispiel Abdeckung der Wunde denkbar sind.

Diskutiert wurden auch die geringen Kosten von Leitungswasser und eine mögliche mechanische Reinigungswirkung durch den Wasserstrahl.

Ein Konsens zu einer Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Leitungswasser konnte nicht erzielt werden, sodass sich die Leitliniengruppe dazu entschieden hat, lediglich ein Statement abzugeben.

Die Alternativen sind daher unter Einbeziehung der individuellen Wundsituation und des individuellen Risikopotentials abzuwägen.

Im Sinne der Empfehlungen dieser Leitlinie zu einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (vgl. E 29, E 2, E 12, E13), sollen Patient*innen vor dem (Wund-)Kontakt mit Leitungswasser über mögliche Vorteile (Lebensqualität, Kosten) und Nachteile (Kontamination mit Krankheitserregern) sowie über einen fehlenden nachgewiesenen Unterschied gegenüber

NaCl-Lösung 0,9% hinsichtlich der Endpunkte dieser Leitlinie aufgeklärt und nach ihren persönlichen Präferenzen gefragt werden.

Tabelle 4: GRADE Evidenzprofil Wasser

Author(s): Griffiths RD, Fernandez RS, Ussia CA. Is tap water a safe alternative to normal saline for wound irrigation in the community setting? Journal of Wound Care 2001;10(10):407-11.

Date: 2010-05-04

Question: Should tap water vs normal saline be used for non sutured chronic wounds?¹

Settings:

Bibliography: Fernandez R, Griffiths R. Water for wound cleansing. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD003861. DOI: 10.1002/14651858.CD003861.pub2.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tap water	Normal saline	Relative (95% CI)	Absolute		
Infection (follow-up 6 weeks)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	0/23 (0%)	3/26 (11.5%)	RR 0.16 (0.01 to 2.96)	97 fewer per 1000 (from 114 fewer to 226 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		
Healing (follow-up 6 weeks)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	8/23 (34.8%)	16/26 (61.5%)	RR 0.57 (0.3 to 1.07)	265 fewer per 1000 (from 431 fewer to 43 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		
Cost (follow-up 6 weeks; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	23	26	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ⁴	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

¹ Quality of tap water reported to meet Australian National Health and Medical Research Council requirements.

² Allocation was by a list of random numbers nominated by person not entering patients into the trial (closed list). Both patients and outcome assessors were blinded to the treatment. Baseline characteristics comparable. Adequate concealment of allocation.

³ Low number of patients and events.

⁴ In the trial by Griffiths 2011 the estimated cost per dressing using normal saline was AUD \$1.43 plus the cost of the dressing, compared with AUD \$1.16 using tap water. If the wound was cleansed during showering, the only cost would be dressing.

1.1.6 Leitungswasser Synthese 2022

Es wurden keine weiteren RCTs identifiziert.

1.1.7 Sonstige aktive periodische Wundreinigungsverfahren

Ein Cochrane Systematic Review (CSR) (McLain et al., 2021) widmete sich der Frage verschiedener Reinigungslösungen und -techniken bei Ulcus cruris venosum (UCV) und kommt zu dem Schluss, dass sich auf dem derzeitigen Stand des Wissens weder eine Aussage zur Lösung noch zu Methoden der Reinigung treffen lässt. Eine RCT (Capes et al., 2020) untersuchte verschiedene Reinigungspads, wurde wegen geringer TN Zahl ausgeschlossen. Eine weitere RCT (Mohammadi Tofigh und Tajik, 2022) aus dem Iran untersuchte tägliche „wet to dry“-Technik (Gaze mit isotoner Kochsalzlösung auf Wunde trocknen lassen und dann entfernen) im Vergleich zu einem Puder aus dehydriertem Hautersatz („dehydrated amnion powder“, nicht näher beschrieben) bei diabetischem Fußulcus (DFU) Wagner 1 und 2 mit guter Durchblutung. Sie berichtet von einer signifikant verbesserten Wundflächenreduktion (Per-Protocol-Analyse) in der Hautersatzgruppe. Die Studie weist ein hohes Risk of Bias auf (nicht verblindet, fragliche Vergleichstherapie, unklare Zuteilung) und berichtet keine weiteren Endpunkte. Auf eine GRADE-Darstellung wurde verzichtet. Da die Amniontherapie kaum beschrieben ist und die tägliche „wet to dry“-Technik von fraglicher Vergleichsgüte, wird die Studie ausgeschlossen.

1.2 Spüllösungen mit chemischen Zusätzen

Bei Spüllösungen mit chemischen Zusätzen handelt es sich u.a. um konservierte Spüllösungen, die als Medizinprodukte in den Verkehr gebracht werden.

Sie sind nicht gleichzusetzen mit Antiseptika, die den Zulassungsbestimmungen des Arzneimittelgesetzes unterliegen.

Aus rechtlichen Gründen ist deshalb die Anwendung von konservierten Spüllösungen (Medizinprodukt) und Antiseptika (Zulassung als Arzneimittel) zu unterscheiden.

*Fragestellung: Bei Patient*innen mit chronischen Wunden: Welche Effekte hat eine Wundreinigung mit Spüllösungen (mit chemischen Zusätzen) versus keine Wundreinigung mit Spüllösung (mit chemischen Zusätzen) und im Vergleich mit anderen Spüllösungen? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Bunse J., Hirsch T.

Tabelle 5: Wundspüllösungen mit chemischen Zusätzen

Evidenz	1 RCT von Romanelli et al. 2010 (Romanelli et al., 2010) 1 RCT von Bowling et al. 2010 (Bowling et al., 2011)
Wirksamkeitsprinzip	Spül- und Verdünnungseffekt Lösungen enthalten als Konservierungsmittel antiseptische Wirkstoffe (z.B. Polihexanid oder Octenidin), Tenside oder andere chemische Verbindungen (z.B. auf der Basis von Hypochlorit)
Anwendungshinweise	Diese Spüllösungen sind konserviert und können je nach Produkt eine begrenzte Zeit nach Öffnung eingesetzt werden. Angaben der Hersteller*innen sind zu beachten.

1.2.1 Polihexanid/Biguanid Synthese 2011

In einer RCT von Romanelli et al. 2010 (Romanelli et al., 2010) wird die wundtherapeutische Effizienz und Verträglichkeit von Polihexanid- und Decylenamidopropyl-Betain-haltigen Wundspüllösungen in der Behandlung von venös bedingten Unterschenkelgeschwüren untersucht.

40 TN, in 2 Gruppen randomisiert, wurden über vier Wochen entweder mit einer Polihexanid- und Decylenamidopropyl-Betain-haltigen Wundspüllösungen behandelt oder mit herkömmlicher NaCl-Lösung 0,9%. Gemessen wurde wöchentlich der Wund-ph-Wert (für diese Leitlinie kein relevanter Endpunkt), der Schmerz und die Veränderung der Wundoberfläche. Der Schmerz-Score war in Woche vier signifikant niedriger in der Polihexanidgruppe ($p = \leq 0,05$). In den anderen Wochen konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden (keine Effektmaße angegeben). Für den Endpunkt „Wundoberfläche“ konnte laut den Autor*innen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wundverkleinerung ermittelt werden (keine Effektmaße angegeben). Die Datenpräsentation der Studie ist unvollständig. Hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte der Leitlinie kann keine Aussage aufgrund unzureichender Studienqualität getroffen werden. Die Randomisierung, verdeckte Zuteilung und Ergebnisse sind unklar berichtet und die Teilnehmendenzahl zu klein. Auf die Darstellung in GRADE wurde aufgrund der unzureichenden Ergebnisdarstellung für die Endpunkte der Leitlinie verzichtet.

1.2.2 Polihexanid/Biguanid Synthese 2022

Keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie (LL) identifiziert. In einem Cochrane Review zum Thema „Wundreinigung bei UCV“ aus dem Jahr 2021 (McLain et al., 2021) wurden ebenfalls keine verwertbaren RCTs identifiziert.

1.2.3 Hypochlorit-haltige Lösung Synthese 2011

In der RCT von Bowling et al. (Bowling et al., 2011) wurde wegen geringer TN Zahl ausgeschlossen. an insgesamt 20 TN die therapeutische Wirksamkeit einer mit superoxidierten Sauerstoffionen angereicherten basischen Wundspüllösung im Vergleich mit einer herkömmlichen NaCl-Lösung 0,9% über einen Zeitraum von vier Wochen untersucht. In beiden Gruppen wurden die Lösungen als Spüllösungen einer Jet-Lavage bei Ulzerationen, bedingt durch ein diabetisches Fußsyndrom, verwendet. Untersucht wurden die mikrobielle Belastung der Wunde, der Rückgang von Nekrosen und die Verkleinerung der Wundfläche. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Bakterienlast ($p = 0,9$) und der Wundgröße ($p = 0,4$) nach vier Wochen. Bezogen auf das gesamte Studienkollektiv wurde eine Heilungsrate von 15% angegeben. Bei 20 TN entspricht dieser Wert einem TN.

Kritisch ist die geringe Fallzahl (20 TN) zu werten. Des Weiteren sind methodische Vorgänge, wie das Vorgehen zur Ausmessung der Wunde und die Methode zur Abschätzung der Nekrosemenge und die Verblindung der Teilnehmenden unzureichend beschrieben. Auf eine Darstellung in GRADE wurde daher verzichtet.

Für Wundspüllösungen, die Hypochlorit und/oder andere reaktive Sauerstoffverbindungen enthalten, lassen sich auf Grundlage der in der Studie ermittelten Daten keine Empfehlungen ableiten. Es konnte keine weitere RCT, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Leitlinie entspricht, ermittelt werden.

Weitere Studien zu Wundspüllösung mit chemischen Zusätzen konnten nicht ermittelt werden.

1.2.4 Hypochlorit-haltige Lösung Synthese 2022

UCV, Ulcus cruris arteriosum (UCA): Es wurden keine weiteren RCTs identifiziert, in denen hypochlorithaltige Lösung mit anderen Lösungen verglichen wurde. Eine RCT aus Jordanien

(Jaber et al., 2021) schloss zu wenig TN ein und die Beobachtungszeit ist unklar. Im Cochrane Review von 2021 (McLain et al., 2021) wurden keine RCTs ermittelt.

DFU: Eine in einem CSR (Dumville et al., 2017) eingeschlossene dreiarmige RCT (Landsman et al., 2011) untersuchte die therapeutische Wirksamkeit einer superoxidierten, mit Sauerstoffionen angereicherten basischen Wundspüllösung (Myrcocyn) im Vergleich mit NaCL („sterile nonbacteriostatic saline“). Behandelt wurden DFU mit oberflächlichen und tieferen Hautdefekten, die zu Beginn als „infiziert“ (Texas Classification 1B) eingestuft wurden. Die RCT ist klein (n=50), weist erhebliche Risk of Bias auf und zeigt keinen signifikanten Effekt hinsichtlich der Remission aller Infektionszeichen RR 1,54 (95% KI 0,69-3,45) (Dumville et al., 2017) (entspricht niedriger Qualität der Evidenz, auf dezidierte GRADE-Bewertung wurde verzichtet).

1.2.5 Wasserstoffperoxidlösung Synthese 2011

Welche Effekte hat eine Wundreinigung mit Wasserstoffperoxidlösung versus keine Wundreinigung mit Wasserstoffperoxidlösung und im Vergleich mit anderen Spüllösungen? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?

Klug E., Burckhardt M.

Tabelle 6: Wundspüllösungen mit Wasserstoffperoxidlösung 3%

Evidenz	Evidenz über die Wirksamkeit der Reinigung chronischer Wunden mit Wasserstoffperoxidlösung liegt nicht vor.
Wirksamkeitsprinzip	<p>Das in Körperflüssigkeiten (besonders in Exsudaten und Eiter) enthaltene Enzym Katalase spaltet H_2O_2 in elementaren Sauerstoff und Wasser, hierdurch kommt es zum Aufschäumen und Ablösung von Belägen, jedoch auch zur Denaturierung von Zell- und Zellwandproteinen, Enzymen und Ribonukleinsäuren, somit zu Zytotoxizität.</p> <p>Ausgeprägte Toxizität gegenüber Fibroblasten und Keratinozyten, Hemmung der Bildung von Granulationsgewebe (O'Toole et al., 1996).</p> <p>Gute Sporozidie, jedoch keine bakterizide, sondern nur bakteriostatische Wirkung (Baldry, 1983).</p> <p>Beim Spülen tiefer Wunden, Wundhöhlen oder -taschen Emboliegefahr (Watt et al., 2004).</p>

Anwendungshinweise	Sorgfältiges Nachspülen mit mindestens der dreifachen Menge isotoner Kochsalz- oder Ringerlösung erforderlich. Kein Spülen von Wundhöhlen oder -taschen (Emboliegefahr!) (Watt et al., 2004). Die Hersteller*innenangaben sind zu beachten
---------------------------	--

Hintergrundtext:

Humantoxikologisch fördert Wasserstoffperoxidlösung 3 % die durch Topoisomerase (I) verursachte DNA-Schädigung mit nachfolgendem Zelltod, was zu deren Zytotoxizität beiträgt (Daroui et al., 2004). Es gibt zu Wasserstoffperoxidlösung keinen Nachweis zum Nutzen oder Schaden aus Studien, die für diese Leitlinie gesucht und bewertet wurden. Es gibt jedoch Hinweise zu geringer Wirksamkeit, Zytotoxizität und mutagenem Potential aus Studien, die nicht für diese Leitlinie evaluiert wurden. Nach Abwägung des fehlenden Nutznachweises, in Gegenüberstellung zu einem potentiellen Schaden, wurde die Expertenempfehlung verabschiedet, zur periodischen Wundreinigung neutrale, wirkstofffreie Lösungen zu bevorzugen (vgl. S 6 und E 19).

1.2.6 Wasserstoffperoxidlösung Synthese 2022

Keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert.

1.2.7 Farbstofflösungen Synthese 2011 (z.B. Ethacridinlactat, Kaliumpermanganat u.a.)

Welche Effekte hat eine Wundreinigung mit Farbstofflösungen versus keine Wundreinigung mit Farbstofflösungen und im Vergleich mit anderen Spüllösungen? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?

Klug E., Seipp H.-M.

Tabelle 7: Farbstofflösungen

Evidenz	1 systematische Übersichtsarbeit O'Meara et al. 2010 (O'Meara et al., 2010)
----------------	--

daraus 1 RCT Geske et al. 2005 (Geske et al., 2005)

Wirksamkeitsprinzip	Sämtliche Farbstofflösungen weisen eine vergleichsweise schwache bakterizide Wirkung und ein i. d. R. schmales Wirkspektrum auf. Darüber hinaus sind sie zytotoxisch, trocknen die Wunde aus und haben neben der Gefahr der Allergisierung auch ein mutagenes Potential. Schließlich erschweren sie durch die Verfärbung die Beurteilbarkeit der Wunde (Kramer et al., 2004).
Anwendungshinweise	Die Hersteller*innenangaben sind zu beachten.

Hintergrundtext:

Eine systematische Übersichtsarbeit von O'Meara et al. berichtet über eine Studie zur Wundreinigung chronischer venöser Ulcera mit Ethacridinlactat versus Placebo (Geske et al., 2005), beide Anwendungen wurden ergänzt durch Kompressionstherapie. Es zeigte sich hinsichtlich der Reduktion der Wundfläche ein besseres Abschneiden der Ethacridinlactat-Therapie. Die Evidenz ist in der GRADE-Systematik jedoch von geringer Qualität (unklare Angaben zur Randomisierung und Verblindung, großes Konfidenzintervall).

Über Ethacridinlactat wurde erstmals 1921 im Rahmen der Einführung des Produktes „Rivanol“ berichtet (Morgenroth et al., 1921). Ausschließlich im Rahmen von Kurzzeituntersuchungen fanden sich geringgradige Nebenwirkungen (Manabe und Manabe, 1981, Ingemanson, 1979). Da Rivanol zu den Acridinen gehört, einer Klasse die stark an DNA bindet und so bei Mikroorganismen Mutationen erzeugt (Brenner S et al., 1961, Lober und Achtert, 1969, Wakelin und Waring, 1980), besitzt es das grundsätzliche Potential für genetische Veränderungen und Tumorinduktion auch beim Menschen, was im Mutagenitätstest belegt ist (Wugmeister und Summers, 1983). Auch in der aktuellen Fachinformation des herstellenden Unternehmens von 2007 (Dermapharm AG, 2007) wird dazu ausgeführt, dass „bisherige In-vitro-Untersuchungen an Prokaryonten positiv verliefen und deutliche Hinweise auf ein mutagenes Potenzial ergaben.“ Dagegen sind lt. Hersteller*innen „Daten zur Resistenzentwicklung gegen Ethacridinlactat ... nicht bekannt“, „Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial ... liegen nicht vor“ und „Ethacridinlactat wurde keiner ausreichenden Mutagenitätsprüfung unterzogen“. Weiterhin führt das herstellende Unternehmen aus, dass Studien zur Reproduktionstoxizität ebenso wenig vorliegen wie „Erfahrungen über die Sicherheit beim Menschen bei der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit“.

Zusammenfassend begründet insbesondere die geringe Bakterizidie in Kombination mit der Allergisierungsgefahr und dem mutagenen Potential, dass Ethacridinlactat (Kramer und Assadian, 2008) weder zur Wundreinigung noch zur antiseptischen Lokalthherapie bei chronischen Wunden geeignet ist. (vgl. S 6 und E 19). Eine Aufnahme in die GCP Empfehlung zur möglichen Verwendung von Ethacridinlactat bei lokaler Entzündung durch humanpathogene Mikroorganismen erfolgte daher nicht.

Tabelle 8: GRADE Evidenzprofil Ethacridinlactat

Author(s): Geske T, Hachmann E, Effendy I. Wound treatment with ethacridine lactate in venous leg ulcers: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-blind study. *Vasomed* 2005;17(3): 99–103.
Date: 2010-05-24
Question: Should Ethacridine lactate plus compression therapy vs placebo preparation plus compression therapy be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography: O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003557. DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub3.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Ethacridine lactate plus compression therapy	placebo preparation plus compression therapy	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of responsive ulcers - response indicated by >20% decrease in ulcer surface area (follow-up 28 days)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	104/122 (85.2%)	69/119 (58%)	RR 1.47 (1.24 to 1.74)	273 more per 1000 (from 139 more to 429 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)		

¹ Adequate sequence generation and allocation concealment unclear. Unclear if participants and outcome assessors blinded to intervention. Unclear if baseline factors comparable - Limited data presented on baseline characteristics.

² Wide confidence interval.

1.2.8 Farbstofflösungen Synthese 2022

Keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie ermittelt.

1.2.9 Flüssige Sauerstoff Peroxyd Lavage Synthese 2011

Keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert.

1.2.10 Flüssige Sauerstoff Peroxyd Lavage Synthese 2022 (Ozon-Lavage)

Keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert.

Eine RCT (O'Halloran et al., 2014) wurde aufgrund der geringen Fallzahl (n=61) ausgeschlossen. In einem Cochrane Review zum Thema „Wundreinigung bei UCV“ aus dem Jahr 2021 (McLain et al., 2021) wurden ebenfalls keine verwertbaren RCTs identifiziert. Die

Autor*innen des CSR schlussfolgern auf Basis der RCT von (O'Halloran et al., 2014), dass sich zwar ein Unterschied in der Wunderheilung zeigt, die Datenlage zu wässriger Sauerstoff-Peroxyd-Lösung jedoch für alle untersuchten Endpunkte von sehr geringer Qualität der Evidenz ist (McLain et al., 2021).

1.2.11 Weitere Spüllösungen und Ergebnisse aus Meta-Analysen zu unterschiedlichen antimikrobiellen Substanzen

In zwei Cochrane Reviews wurden zahlreiche kleine Studien (<100 TN) zu verschiedenen antimikrobiellen Substanzen bei DFU (Dumville et al., 2017) und UCV (McLain et al., 2021) mit und ohne klinische Infektionszeichen untersucht und zum Teil auch in Meta-Analysen zusammengeführt. Es zeigte sich hier keine Überlegenheit antimikrobieller Substanzen in einer Meta-Analyse (MA) hinsichtlich der Anzahl abgeheilter DFU in der Tretinoin, Chloramin, Zinc hyaluronate im Vergleich zu NACL/Standardreinigung zusammengeführt wurden (RR 2,82 (95% KI 0,56-14,23), sehr geringe Qualität der Evidenz). Auch in der Remission der klinischen Infektionszeichen durch den Einsatz von Chloramin (RR 1,16 (95% KI 0,54-2,51), geringe Qualität der Evidenz) oder in den Adverse Events (sehr geringe Qualität der Evidenz) zeigten sich keine Unterschiede.

In einem Cochrane Review zu UCV (McLain et al., 2021) wurden nur vier RCTs eingeschlossen. Die Autor*innen führten keine Meta-Analyse zu den heterogenen Interventionen und Endpunkten durch. Sie kommen zu dem Schluss, dass anhand der Evidenz keine Aussage getroffen werden kann, ob der Einsatz von Spüllösungen mit Polihexanid, Wasserstoffperoxyd oder Antiseptika (Octenidin, PHMB) im Vergleich zu wirkstofffreien Lösungen einen Unterschied in der Behandlung von UCV macht (überwiegend sehr geringe Qualität der Evidenz). Zusammenfassend lässt sich auf Basis der Evidenz keine Überlegenheit für Spüllösungen hinsichtlich der Endpunkte der Leitlinie feststellen.

Eine RCT (Jayalakshmi, 2020), die eine nicht näher beschriebene selbst hergestellte Lösung aus Neem Extrakt bei DFU untersuchte, wurde ausgeschlossen

1.3 Antiseptiklösungen

1.3.1 Octenidin Synthese 2011

Keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert.

1.3.2 Octenidin Synthese 2022

UCA; DFU: Keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert.

UCV: In der RCT von Vanscheidt et al. (Vanscheidt et al., 2012) wurde octenidinhaltiges Antiseptika-Spray (Octenisept®) mit Ringerlösung bei UCV mit lokalen Infektionszeichen verglichen. Die Wunden wurden jeweils beim Verbandwechsel mit dem Spray befeuchtet (1-3mal/Woche) und anschließend mit Schaumstoffwundverband und elastischem Kompressionsverband abgedeckt. Die Studie verzeichnet eine hohe Drop out-Rate, u.a. wegen vorzeitiger Wundheilung. Keiner der erhobenen Endpunkte weist auf einen signifikanten Effekt hin (niedrige bis sehr niedrige Qualität der Evidenz). Die Ergebnisse und Einschätzung der Qualität der Evidenz decken sich mit einem Cochrane Review Thema „Wundreinigung bei UCV“ aus dem Jahr 2021 (McLain et al., 2021) (hier PP-Analysen mit gleichem nicht signifikanten Ergebnis bei sehr geringer Qualität der Evidenz), in dem keine weiteren RCTs identifiziert wurden.

Tabelle 9: GRADE - Octenidin Spray vs. Ringerlösung bei UCV mit lokalen Zeichen einer Wundinfektion

Bibliographie: Vanscheidt et al. (2012)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Octenidin Spray	Ringerlösung	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Wundverschluss (100% Epithelisierung) (Follow up: 12 Wochen)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	keine	15/60 (25.0%)	16/66 (24.2%)	RR 1.03 (0.56 bis 1.90)	7 mehr pro 1.000 (von 107 weniger bis 218 mehr)	⊕⊕ ○○ LOW	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	---------------	--------------------------------	--	-----------------	--

Infektionszeichen (Follow up: 12 Wochen; assessed with: Cutting & White Kriterien area, depth, edge, exudates, colour, smell, granulation and pain)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	schwerwiegend ^b	keine	" Group differences of more than 10% were observed for individual changes from baseline, but these differences were not statistically significant for any of the infection criteria." ^d			⊕○ ○○ VERY LOW	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	----------------------------	----------------------------	-------	--	--	--	----------------------	--

Wundfläche (Follow up: 12 Wochen; assessed with: Planimetrie)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	schwerwiegend ^b	keine	The intergroup difference calculated for V6 was not statistically significant (P=0.843; t-test).			⊕○ ○○ VERY LOW	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	----------------------------	----------------------------	-------	--	--	--	----------------------	--

Adverse Events lokalisiert am Ulcusbein mit Vermutung eines kausalen Zusammenhangs mit Intervention (Follow up: 12 Wochen; assessed with: Ärztl. Einschätzung)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Octenidin Spray	Ringerlösung	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		
1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	keine	6/66 (9.1%)	14/66 (21.2%)	RR 0.58 (0.28 bis 1.14) *		⊕⊕ ○○ LOW	

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

a. Randomisierung und verblindete Auswertung nicht beschrieben. Baselinedaten unzureichend, um Gruppen vergleichen zu können. Hohe Drop-out-Rate. Gründe nicht ausreichend beschrieben, aber u.a. wegen vorzeitiger Wundheilung, ITT-Analyse für Wundheilung, Adverse Events berechnet.

b. Wahrsch. unterpowert, da hohe Drop-out-Rate

c. Angaben zu gruppenbezogenen Daten unvollständig

d. TN wurden aufgrund von vorzeitiger Wundheilung ausgeschlossen (genaue Anzahl und Gruppenverteilung unklar)

* Im Cochrane Review von (McLain et al., 2021) zeigte eine Analyse der allgemeinen Adverse Events keinen Unterschied RR 0,58 (0.29-1.14), hier sehr niedrige Qualität der Evidenz.

1.4 Chirurgisches Débridement

1.4.1 Evidenzsynthese Débridement 2011

Welche Effekte hat das chirurgische Débridement im Vergleich zu keinem chirurgischen Débridement bzw. im Vergleich mit anderen Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?

Klug E., Bunse J., Maier-Hasselmann A.

Tabelle 10: Chirurgisches Débridement

Evidenz	<p>1 systematische Übersichtsarbeit Edwards & Stapley 2010 (Edwards und Stapley, 2010)</p> <p>daraus 1 RCT Piaggese et al. 1998 (Piaggese et al., 1998)</p> <p>1 RCT Cardinal et al. 2009 (Cardinal et al., 2009)</p> <p>1 RCT Patient*innenzahl Caputo et al. 2008 (Caputo et al., 2008)</p>
Wirksamkeit sprinzip	<p>Abtragung von Nekrosen, Fibrin, avitalem Gewebe und Fremdkörpern mit sterilem Skalpell, scharfem Löffel, Ringkürette oder Wasserstrahl Druck.</p>
Anwendung shinweise	<p>Eine Lokalanästhesie des Wundgrundes, der gesamten Wundregion (Leitungsanästhesie), eine Analgosedierung oder bei starker Schmerzempfindlichkeit bzw. umfangreichem Débridement eine Vollnarkose können erforderlich sein, um ein vollständiges Débridement durchführen zu können.</p> <p>Beim diabetischen Fußsyndrom wird das Débridement von den Patient*innen, die eine sensorische Polyneuropathie aufweisen, meist als weniger schmerzhaft empfunden.</p> <p>Beim chirurgischen Débridement muss eine Sondierung und Exploration des Wundgrundes erfolgen, damit die Wundtiefe abgeschätzt werden kann und etwaige Wundtaschen, Fistelgänge oder Abszesse erkannt werden. Eingeschränkte Anwendbarkeit bei Patient*innen mit Blutgerinnungsstörungen oder unter Antikoagulantientherapie. Bei der Verwendung von Wasserstrahl Druck zum chirurgischen Débridement besteht das Risiko eines Flüssigkeitseintrages in das Gewebe. Über dieses Risiko liegen keine Untersuchungen vor.</p>

Hintergrundtext:

Zum chirurgischen Wunddébridement liegen nur wenige Studien vor. Es erfolgt entweder ein Vergleich zwischen chirurgischem Débridement und „konventionellem nicht-chirurgischen Verfahren“ (ohne nähere Angaben) oder der Vergleich zwischen chirurgischem Débridement und keinem Débridement (Edwards und Stapley, 2010). In der eingeschlossenen Studie von Piaggese et al. zeigt sich für das Untersuchungsziel „komplette Wundheilung“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem chirurgischen und dem „konventionellen nicht-chirurgischen“ Vorgehen (RR 1,21; 95%-KI 0,96 bis 1,51) (Piaggese et al., 1998). Die Zeit bis zum kompletten Abheilen erscheint in der Gruppe der mit chirurgischem Débridement behandelten Patient*innen deutlich kürzer zu sein. Aufgrund einer inkompletten bzw. nicht eindeutigen Darstellung der Daten kann hierzu jedoch keine statistisch valide Aussage getroffen werden (Edwards und Stapley, 2010).

In einer retrospektiven Auswertung von Cardinal et al. werden jeweils die Veränderungen der Wundfläche bei Behandlung „mit“ respektive „ohne chirurgischem Débridement“ untersucht (Cardinal et al., 2009). Es zeigt sich in einem 12-Wochen-Intervall eine statistisch signifikant bessere Wundheilung (d.h. Verkleinerung der Wundfläche) in der Gruppe der venösen Ulcera cruris mit regelmäßigem chirurgischen Wunddébridement (RR 1,60; 95%-KI 1,15 bis 2,12). In der Gruppe der untersuchten diabetischen Fußulcera fällt das Ergebnis ebenfalls zugunsten eines regelmäßigen chirurgischen Wunddébridements aus (RR 1,95; 95%-KI 1,13 bis 3,53). Allerdings weisen die untersuchten Studien gravierende methodologische Mängel u. a. bezüglich der Randomisierung und Verblindung auf, sodass sich nur eine geringe Qualität der Evidenz ergibt.

In der Studie von Caputo et al. wird bei der Behandlung nicht näher spezifizierter Ulcera an der unteren Extremität ein konventionelles chirurgisches Wunddébridement mit einem Wunddébridement mittels Wasserstrahl Druck verglichen (Caputo et al., 2008). Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Endpunktes „Wundverschluss“ in einem zwölfwöchigen Beobachtungszeitraum (RR 1,15; 95%-KI 0,64 bis 2,12). Diese Studie weist aufgrund methodologischer Mängel (betreffend Randomisierung, Verblindung, verdeckte Zuweisung etc.) nur eine niedrige Qualität der Evidenz auf.

Die meisten Studien, die den Nutzen einer Wundreinigung mittels chirurgischen Vorgehens bzw. anderer Verfahren zur Wundreinigung untersucht haben, weisen deutliche Schwächen auf. Neben kleinen Fallzahlen sind hier insbesondere eine uneinheitliche Wunddokumentation bzw. fehlende Angaben hierzu zu nennen (Edwards und Stapley, 2010). Auch werden in

einzelnen Studien nur unzureichend ausgewertete Ergebnisdaten vorgelegt, sodass eine vollständige statistische Auswertung teilweise nicht vorgenommen werden kann. Zum Teil erfolgte keine Verblindung (welche in Bezug auf die erhaltene Therapie auch teilweise gar nicht möglich ist) bzw. fehlen in einigen Studien die Angaben zur Randomisierung und Verblindung. Auch sind einige Studien kaum miteinander vergleichbar, da sehr unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien angewandt wurden (Edwards und Stapley, 2010).

Zu bedenken ist auch, dass die meisten Studien außer Acht lassen, ob und in welchem Umfang Begleitmaßnahmen erfolgten (wie z. B. Druckentlastung und Blutzuckereinstellung beim diabetischen Fußulcus oder Kompressionstherapie beim venösen Ulcus cruris).

Aus den evaluierten Studien kann keine graduierte Empfehlung für oder gegen die Durchführung eines chirurgischen Débridements abgeleitet werden. Dennoch hat sich die Leitliniengruppe im Konsens entschieden, unter Abwägung des Für und Wider und in Anbetracht der Kenntnisse zum physiologischen Heilungsverlauf, eine GCP-Empfehlung auszusprechen. Die radikale Abtragung von avitalem Gewebe, Fremdkörpern, Belägen und Detritus bis in intaktes Gewebe kann – unter der Annahme, dass sie die Wundheilung behindern – erwogen werden, sofern die Belastung der Patient*innen berücksichtigt wird (vgl. E 25).

Tabelle 11: GRADE Evidenzprofil Chirurgisches Débridement 1

Author(s): Piaggese A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabetic Medicine* 1998;15(5):412-7. Piaggese A, Rizzo L, Campi F, Schipani E. Conservative surgical approach versus non-operative treatment for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Journal of Endocrinological Investigation* 1998;21(7):193.
Date: 2010-04-27
Question: Should surgical debridement vs conventional non surgical debridement be used for diabetic foot ulcers?
Settings: Outpatients department
Bibliography: Edwards J. , Stapley S. , Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(1):CD003556. DOI: 10.1002/14651858.CD003556.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							surgical debridement	conventional non surgical debridement	Relative (95% CI)	Absolute		
Proportion of ulcers completely healed (follow-up 6 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	21/22 (95.5%)	19/24 (79.2%)	RR 1.21 (0.96 to 1.51)	166 more per 1000 (from 32 fewer to 404 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		
Time to complete healing (follow-up 6 months; measured with: days; range of scores: 0-182; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	22	24	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ³	⊕⊕⊕○ LOW	IMPORTANT
Proportion of ulcers recurring after healing (follow-up 6 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	3/22 (13.6%)	2/24 (8.3%)	RR 0.41 (0.12 to 1.35)	49 fewer per 1000 (from 73 fewer to 29 more)	⊕⊕⊕○ LOW	IMPORTANT
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		
Number of complications / adverse events reported (follow-up 6 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	1/22 (4.5%)	3/24 (12.5%)	RR 0.33 (0.03 to 3.47)	84 fewer per 1000 (from 121 fewer to 309 more)	⊕⊕⊕○ LOW	IMPORTANT
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		

¹ Method of randomization not reported, allocation concealment unclear.

² Mean difference not reported ("It was unclear in the trial whether the figures in parentheses were the range, SEM or standard deviation values.")

³ The ulcers treated with conservative methods took longer to heal on average; 129 (+/- 87 days) compared with the surgically treated group whose healing time was 47 (+/- 39 days). It was unclear in the trial whether the figures in parentheses were the range, SEM or standard deviation values.

⁴ Wide confidence interval

Tabelle 12: GRADE Evidenzprofil Chirurgisches Débridement 2

Author(s):

Date: 2010-06-28

Question: Should serial debridement vs single debridement be used for venous leg ulcers and diabetic foot ulcers?

Settings: hospital

Bibliography: Cardinal M, Eisenbud DE, Armstrong DG, Zelen C, Driver V, Attinger C, Phillips T, Harding K. Serial surgical debridement: a retrospective study on clinical outcomes in chronic lower extremity wounds. Wound Repair Regen. 2009 May-Jun;17(3):306-11.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							serial debridement	single debridement	Relative (95% CI)	Absolute		
wound closure (venous leg ulcers) (follow-up 12 weeks)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	32/68 (47.1%)	88/298 (29.5%) 0%	RR 1.6 (1.15 to 2.12) ²	177 more per 1000 (from 44 more to 331 more) 0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
wound closure (diabetic foot ulcers) (follow-up 12 weeks)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	67/231 (29%)	11/74 (14.9%) 0%	RR 1.95 (1.13 to 3.53) ³	141 more per 1000 (from 19 more to 376 more) 0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Randomisation methods, blinding methods and baseline characteristics were not reported. A priori sample size calculation was not performed.

² RR and CIs not reported and have been calculated separately. The median healing rate across serial debridement centres was 50% compared with 28% for centres not frequently debriding their patients.

³ RR and CIs not reported and have been calculated separately. Venous leg ulcer postdebridement study visits had a median surface area reduction of 11.7% compared with a median 8.7% reduction following a visit without debridement (p=0.019).

Tabelle 13: GRADE Evidenzprofil Chirurgisches Débridement 3

Author(s): Caputo WJ, Beggs DJ, DeFede JL, Simm L, Dharma H. A prospective randomised controlled clinical trial comparing hydrosurgery debridement with conventional surgical debridement in lower extremity ulcers. Int Wound J 2008;5:288-294.

Date: 2010-07-26

Question: Should Versajet Hydrosurgery System vs surgical debridement be used for lower extremity ulcers?

Settings: hospital

Bibliography:

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Versajet Hydrosurgery System	surgical debridement	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of wounds closed (follow-up 12 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	11/22 (50%)	9/19 (47.4%) 0%	RR 1.15 (0.64 to 2.12) ³	71 more per 1000 (from 171 fewer to 531 more) 0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Method of randomisation unclear, allocation concealment inadequate, blinding inadequate, comparable at baseline.

² No significant effect, wide confidence interval.

³ RR and CIs not reported and have been calculated separately. Only proportions are reported and absolute numbers have been calculated.

1.4.2 Evidenzsynthese Débridement 2022

Zum chirurgischen Débridement wurde ein CSR zu UCV (Gethin et al., 2015) identifiziert, in dem keine RCT zum Thema gefunden wurde. Eine RCT (Monami et al., 2017) zu Laserdébridement im Vergleich zu traditionellem Débridement schloss nur n=20 Personen ein und untersuchte, abgesehen von Schmerz, keine Endpunkte der Leitlinie. Sie wurde ausgeschlossen. Es wurden keine weiteren RCTs zu UCV, UCA identifiziert.

DFU:

Ein Systematic Review (SR) (Elraiyah et al., 2016) untersuchte Débridementmethoden bei DFU. Abgesehen von einer bereits in Synthese 2011 enthaltenen RCT (Caputo et al., 2008) wurden eine kleine RCT mit 12 Teilnehmenden (Yao et al., 2014) und eine ältere RCT aus dem Jahr 2006 (Singh 2006 in (Elraiyah et al., 2016)) zu Ultraschalldébridement im Vergleich zu konventionellem Débridement eingeschlossen. Diese zeichnen sich insgesamt durch ein hohes Risk of Bias aus. Die beiden Studien berichten von signifikant kleineren Wundflächen innerhalb von 2-5 Wochen, geben jedoch keine weiteren Daten zu Wundverschluss an (niedrige Qualität der Evidenz, siehe (Elraiyah et al., 2016)). Auf eine gesonderte GRADE-Darstellung wurde verzichtet. Ein weiteres SR (Michailidis et al., 2018) konnte nicht eingeschlossen werden, da der Volltext mit allen Tabellen nicht erhältlich war. Eine Anfrage an die Autor*innen blieb unbeantwortet.

Ein 2020 publiziertes SR (Yammine und Assi, 2020) untersuchte verschiedene chirurgische Débridement-Methoden im Vergleich zu nicht-chirurgischen Methoden, identifizierte jedoch abgesehen von zwei sehr kleinen RCTs (<40 TN) nur Fallbeobachtungen und nicht-randomisierte vergleichende Studien. Die in dem Review eingeschlossene RCT von Piaggese (Piaggese et al., 1998) wird schon in Synthese 2011 besprochen, die andere RCT (Lazaro-Martinez 2014 in (Yammine und Assi, 2020)) entspricht nicht den Einschlusskriterien der Leitlinie. Auf eine AMSTAR-Beurteilung wurde verzichtet. Eine RCT (Nube et al., 2021) aus dem Jahr 2021 verglich wöchentliches mit zweiwöchentlichem Débridement, wurde jedoch wegen zu geringer Teilnehmer*innenzahl ausgeschlossen.

UCV:

Eine RCT verglich Ultraschalldébridement bei UCV (Alvarez et al., 2019) mit „scharfem Débridement“ (Scharfer Löffel, Curette, Skalpell) bei 76 ursprünglich randomisierten TN. Alvarez et al. berichten von einer signifikant verbesserten Wundheilungsrate durch das Ultraschalldébridement, ohne die Baseline-Merkmale der analysierten Population zu

beschreiben. Die Studie wurde wegen geringer Anzahl der Teilnehmenden ausgeschlossen. Eine Meta-Analyse mit anderen Studien war nicht sinnvoll.

UCA (UCM)

Eine RCT (Murphy et al., 2018) zu „Vaskulopathien“ bei vorangegangener Angioplastie, Bypasschirurgie oder Amputation verglich Débridement mit Niederfrequenz-Ultraschall mit scharfem Débridement. Von den 69 TN, welche die Behandlung erhielten, konnten nur 47 ausgewertet werden. Murphy et al. berichten von einer signifikant verbesserten Wundheilung (2 vs. 0 abgeheilte Wunden) nach 12 Wochen. Die Studie wurde aufgrund geringer Anzahl von TN ausgeschlossen.

1.5 Topische Anwendungen zur Unterstützung der Passiven Periodischen Wundreinigung (PPW) oder Befeuchtung der Wunde

1.5.1 Evidenz PPW-Verfahren

1.5.1.1 Fliegenlarven Synthese 2011

*Welchen Effekt hat die passive periodische Wundreinigung mit Fliegenlarven auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keiner passiven periodischen Wundreinigung mit Fliegenlarven bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Klug E., Maier-Hasselmann A., Wilm S.

Tabelle 14: Fliegenlarven

Evidenz	1 RCT Dumville et al. 2009 (Dumville et al., 2009) 1 systematische Übersichtsarbeit Edwards & Stapley 2010 (Edwards und Stapley, 2010) daraus 1 RCT Markewich et al. 2000 (Markewich et al., 2000) 1 systematische Übersichtsarbeit Nelson et al. 2006 (Nelson et al., 2006) daraus 1 RCT Patient*innenanzahl Markewich et al. 2000 (Markewich et al., 2000)
----------------	---

Wirksamkeitsprinzip	Fliegenlarven der Gattung <i>Lucilia sericata</i> sind reine Nekrophagen. Mit Hilfe proteolytischer Enzyme (Proteasen) verflüssigen sie abgestorbenes Gewebe (extrakorporale Verdauung) und nehmen es dann auf. Vitale Wundanteile werden nicht geschädigt, da sie durch ihre funktionierenden Proteasenhemmer geschützt sind. Das verdaute Sekret wird von den Maden wieder aufgenommen. Auch makroskopisch nicht erkennbare Nekrosen können so selektiv abgetragen werden (O'Toole et al., 1996, Thomas et al., 1999)
Anwendungshinweise	<p>Fliegenlarven sind in sog. „Biobags“ oder „als Freiläufer“ erhältlich, die auf die Wunde aufgelegt werden. Bei stark zerklüfteten Wunden können die Maden auch frei auf die Wunde aufgelegt werden.</p> <p>Ein täglicher Verbandwechsel mit Spülung der Larven mit Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) ist erforderlich. Maximale Therapiedauer eines Zyklus ist 4–5 Tage. Gelegentlich verspüren die Patient*innen unter der Larventherapie Schmerzen (Dumville et al., 2009), die den Einsatz von Analgetika erfordern.</p> <p>Bei entsprechender Aufklärung der Patient*innen ist die Akzeptanz in der Regel sehr gut.</p> <p>Die Wundreinigung mit Fliegenlarven kann erst erfolgen, nachdem eine Kolonisation mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ausgeschlossen ist, da die Aktivität der Larven durch die Bakterien gehemmt wird (Andersen et al., 2010). Hinweis auf eine <i>Pseudomonas</i>-Infektion ist meist eine typische Grünfärbung des Exsudats. Unmittelbar vor der geplanten Anwendung sollte daher ein Ausschluss mittels Wundabstrich erfolgen. An den Wunden darf während der Madentherapie keine Druckbelastung auftreten, da die Larven druckbedingt geschädigt oder getötet werden könnten. Daher sind Wunden wie z.B. plantare Wunden oder dorsale <i>Ulcer cruris</i> i.d.R. ungeeignet, bzw. nur bei kompletter Immobilisierung der Patient*innen durchführbar. Nicht durchführbar ist die Therapie evtl. bei Patient*innen, die zur Mobilität einen speziellen Schuh benötigen, bei fehlender Möglichkeit einer alternativen Lagerung der Patient*innen oder mangelnder Fähigkeit/ Bereitschaft der Patient*innen zur Druckentlastung sowie Patient*innen, die trotz ausführlicher Information und Aufklärung und trotz Verwendung von Fliegenlarven in Gaze-Beuteln die Behandlung ablehnen.</p>

Hintergrundtext:

Zur Fliegenlarventherapie liegen insgesamt wenige Studien vor. In keiner Studie wird der Unterschied zwischen chirurgischem Débridement und Larventherapie untersucht.

Die qualitativ beste Studie zum Thema ist eine von Dumville et al. vorgelegte randomisierte, kontrollierte klinische Studie (Dumville et al., 2009) mit drei Studienarmen (frei bewegliche Larven vs. Larven im Gaze-Beutel vs. Hydrogel) und ausreichend großen Patient*innenzahlen. Es wurden Patient*innen mit venösen oder gemischt venös-arteriellen Ulcera cruris untersucht. Die Studie zeigt keinen Vorteil der Larventherapie (lose oder im Gaze-Beutel) gegenüber der Behandlung mit Hydrogel bezüglich des Endpunktes „komplette Wundheilung“, gemessen als Zeit bis zur vollständigen Abheilung (Median 236 vs. 245 Tage). Bei der Untersuchung der Geschwindigkeit der Wundreinigung schnitt die Larventherapie (lose und im Gaze-Beutel) signifikant besser ab als die Behandlung mit Hydrogel: es konnte eine schnellere Wundreinigung mit der Larventherapie gezeigt werden (Median 17 vs. 72 Tage, $p < 0,0001$). Der Endpunkt „Wundreinigung“ ist kein Endpunkt dieser Leitlinie. Die Leitliniengruppe hat sich daher dazu entschieden den Vorteil hinsichtlich der Wundreinigung in einem Statement zu benennen (vgl. S 9).

Die Untersuchung ergab auch, dass die Larventherapie (lose und im Biobag) signifikant ($p < 0,001$) mehr ulcusbezogene Schmerzen verursachte als die Behandlung mit Hydrogel (bezogen auf den Zeitraum von 24 Stunden vor dem ersten Verbandwechsel im Durchschnitt doppelt so viel Schmerzen unter Larventherapie; Visuelle Analog-Skala 0-150mm, Larventherapie im Durchschnitt 87mm (SD 47-51), Hydrogeltherapie 42mm (SD 44)). Es ergab sich jedoch keine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die gesamte Beobachtungszeit in diesen Therapiegruppen.

Keinen Unterschied zeigten die Larventherapie (lose oder im Gazebeutel) und die Therapie mit Hydrogel bezüglich der Fragestellungen „Lebensqualität“, „Kosteneffektivität“, „Reduktion der bakteriellen Besiedlung“ (kein Endpunkt der Leitlinie) und „Reduktion der Besiedlung mit MRSA“ (letzteres Ergebnis ist aufgrund kleiner Fallzahlen nicht aussagekräftig, kein Endpunkt dieser Leitlinie).

Markevich et al. (Markevich et al., 2000) konnten bei Patient*innen mit neuropathisch bedingtem diabetischem Fuß-Syndrom (Wagner Grad 2 und 3, nicht infiziert) bei einer Beobachtungszeit von bis zu 10 Tagen (Abheilung nur bei 7 von 140 Patient*innen (Dumville et al., 2009)) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR 2,50; 95%-KI 0,5 bis 12,46) bezüglich des Endpunktes „komplette Wundheilung“ zwischen einer Wundreinigung mit Fliegenlarven und der mit Hydrogel nachweisen. Die Publikation (vermutlich eine Zwischenauswertung; weitere Daten nicht veröffentlicht) weist jedoch deutliche methodische Mängel auf und nennt weder Ein- noch Ausschlusskriterien der Patient*innen (Edwards und

Stapley, 2010). Die Studie kann daher nicht zur Abgabe einer Therapieempfehlung herangezogen werden.

Schmerz bzw. Schmerzreduktion werden von der Leitliniengruppe als Schlüsselparameter zur Beurteilung einer Wundtherapie gesehen. Bei signifikanter Schmerzbelastung unter Larventherapie kann in der von Dumville et al. vorgelegten randomisierten, kontrollierten klinischen Studie guter Qualität (Dumville et al., 2009) keine signifikante Verbesserung der Wundheilung gegenüber Hydrogel nachgewiesen werden. Allerdings gibt es nur diese eine Studie, sodass bis zum Vorliegen von mehr Daten sich die Leitliniengruppe entschieden hat, nur ein Statement und keine Negativ-Empfehlung zu diesem Thema abzugeben. Patient*innen sollen vor Einsatz von Larventherapie zur Wundreinigung über mögliche Vorteile (schnellere Wundreinigung) und Nachteile (mehr Schmerzen) sowie über einen fehlenden Unterschied in Bezug auf die komplette Wundheilung gegenüber Hydrogeltherapie aufgeklärt und nach ihren persönlichen Präferenzen gefragt werden (vgl. S 9) .

Tabelle 15: GRADE Evidenzprofil Fliegenlarven 1

Author(s):
Date: 2010-05-06
Question: Should larval therapy (loose or bagged) vs a standard debridement technique (hydrogel) be used for leg ulcers?
Settings:
Bibliography: Dumville JC, Worthy G, Soares MO, Bland JM, Cullum N, Dowson C, et al. on behalf of the VenUS II team. VenUS II: a randomised controlled trial of larval therapy in the management of leg ulcers. Health Technol Assess 2009;1 (55).

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							larval therapy (loose or bagged)	a standard debridement technique (hydrogel)	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete healing (follow-up 6-12 months)												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	87/180 (48.3%)	37/87 (42.5%)	RR 1.14 (0.86 to 1.53) ²	60 more per 1000 (from 60 fewer to 225 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		

¹ Randomisation sequence and concealment clearly described; open trial with blinded outcome assessment; sample size calculation with sufficient patients enrolled; baseline comparability addressed; ITT analysis.

² CI not reported and has been calculated independently. The report also contains economic analysis: Our base-case economic evaluation showed large decision uncertainty associated with the cost-effectiveness of larval therapy compared with hydrogel, suggesting that larval therapy and hydrogel therapy have similar costs and effects in the treatment of sloughy and/or necrotic leg ulcers.

Tabelle 16: GRADE Evidenzprofil Fliegenlarven 2

Author(s):

Date: 2010-05-06

Question: Should loose larval therapy vs a standard debridement technique (hydrogel) be used for leg ulcers?

Settings:

Bibliography: Dumville JC, Worthy G, Soares MO, Bland JM, Cullum N, Dowson C, et al. on behalf of the VenUS II team. VenUS II: a randomised controlled trial of larval therapy in the management of leg ulcers. Health Technol Assess 2009;1 (55).

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							loose larval therapy	a standard debridement technique (hydrogel)	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete healing (follow-up 6-12 months)												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	46/94 (48.9%)	37/87 (42.5%)	RR 1.15 (0.84 to 1.59) ²	64 more per 1000 (from 68 fewer to 251 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		

¹ Randomisation sequence and concealment clearly described; open trial with blinded outcome assessment; sample size calculation with sufficient patients enrolled; baseline comparability addressed; ITT analysis.

² CI not reported and has been calculated independently. The report also contains economic analysis: Our base-case economic evaluation showed large decision uncertainty associated with the cost-effectiveness of larval therapy compared with hydrogel, suggesting that larval therapy and hydrogel therapy have similar costs and effects in the treatment of sloughy and/or necrotic leg ulcers.

Tabelle 17: GRADE Evidenzprofil Fliegenlarven 3

Author(s):

Date: 2010-05-06

Question: Should loose larval therapy vs bagged larval therapy be used for leg ulcers?

Settings:

Bibliography: Dumville JC, Worthy G, Soares MO, Bland JM, Cullum N, Dowson C, et al. on behalf of the VenUS II team. VenUS II: a randomised controlled trial of larval therapy in the management of leg ulcers. Health Technol Assess 2009;1 (55).

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							loose larval therapy	bagged larval therapy	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete healing (follow-up 6-12 months)												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	46/94 (48.9%)	41/86 (47.7%)	RR 1.03 (0.76 to 1.39) ²	14 more per 1000 (from 114 fewer to 186 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		

¹ Randomisation sequence and concealment clearly described; open trial with blinded outcome assessment; sample size calculation with sufficient patients enrolled; baseline comparability addressed; ITT analysis.

² CI not reported and has been calculated independently. The report also contains economic analysis: Our base-case economic evaluation showed large decision uncertainty associated with the cost-effectiveness of larval therapy compared with hydrogel, suggesting that larval therapy and hydrogel therapy have similar costs and effects in the treatment of sloughy and/or necrotic leg ulcers.

Tabelle 18: GRADE Evidenzprofil Fliegenlarven 4

Author(s): Markevich YO, McLeod-Roberts J, Mousley M, Melloy E. Maggot therapy for diabetic neuropathic foot wounds. *Diabetologia: Proceedings of the 36th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes* 2000;43:Suppl 1: A15. [36th Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes]
Date: 2010-04-27
Question: Should Bio-surgery (larvae) vs Hydrogel be used for debridement of diabetic foot ulcers?
Settings: hospital
Bibliography: Edwards J., Stapley S., Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Jan 20;(1):CD003556.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Bio-surgery (larvae)	Hydrogel	Relative (95% CI)	Absolute		
Proportion of ulcers completely healed												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/70 (7.1%)	2/70 (2.9%) 0%	RR 2.50 (0.5 to 12.46)	43 more per 1000 (from 14 fewer to 327 more) 0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Allocation concealment unclear, double blinding mentioned but not clear who was blinded.

² Wide confidence interval

1.5.1.2 Fliegenlarven Synthese 2022

Evidenz UCV/ Ulcus cruris mixtum (UCM): Im CSR von Gethin et al. (Gethin et al., 2015) wurden keine RCTs zu Larven bei UCV eingeschlossen, die nach 2011 publiziert wurden. Es wurde keine Meta-Analyse älterer Studien durchgeführt und es wurden auch keine aktuelleren SRs im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert. Drei seit 2011 publizierte RCTs wurden wegen geringer Fallzahl ausgeschlossen (Mudge et al., 2014, Davies et al., 2015, Opletalova et al., 2012). Da die Einschlusskriterien, Vergleichsinterventionen und untersuchten Endpunkte in den Studien sehr heterogen waren, wurde von der Möglichkeit einer Meta-Analyse abgesehen.

Evidenz DFU: Larven bei DFU wurden in einem SR (Game et al., 2016) eingeschlossen. Hier und auch über die Literaturrecherche zur Leitlinie wurden keine RCTs zu Larven bei DFU identifiziert.

1.5.1.3 Enzymatische Wundreinigung Synthese 2011

*Welchen Effekt hat die passive periodische Wundreinigung mit Enzymen auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keiner passiven periodischen Wundreinigung mit Enzymen bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Rüttermann M., Stiegler H.

Tabelle 19: Enzyme

Evidenz	<p>1 RCT Falabella et al. 1998 (Falabella et al., 1998)</p> <p>1 RCT König et al. 2005 (König et al., 2005)</p> <p>1 RCT Palmieri & Magri 1998 (Palmieri und Magri, 1998)</p>
Wirksamkeitsprinzip	<p>Die meisten Enzympräparate liegen in Salben- oder Gelform vor.</p> <p>Die wichtigsten Wirkstoffe auf dem deutschen Markt sind Streptokinase + Streptodornase, Clostridiopeptidase A (Kollagenase) und B (Peptidase).</p> <p>Es wird ein synergistischer Effekt der lokal aufgetragenen Enzympräparate zur endogen ablaufenden autolytischen Wundreinigung erwartet.</p>
Anwendungshinweise	<p>Hinweise der Hersteller*innen sollten berücksichtigt werden. Es ist auf einen ausreichenden Wundrandschutz zu achten.</p>

Hintergrundtext:

Eine Studie von Falabella (Falabella et al., 1998) konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit zwischen einer „enzymatischen Wundreinigung“ vs. „Placebobehandlung“ an chronischen Wunden bezüglich des Endpunktes „purulentes Exsudat“, nekrotisches Gewebe (gemessen in Schritten 0, 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (50-75%), 4 (>75%)), Schmerzen und Rötung der Wundränder, als indirektes Maß für die Wundheilung zeigen. Der Mittelwert lag in beiden Gruppen bei 1,4. Standardabweichung und Konfidenzintervall werden nicht berichtet.

In der Studie von König (König et al., 2005) wurde kein Vorteil für eine Behandlung durch entweder „enzymatische Wundreinigung“ versus „eine Autolyse fördernde Wundreinigung mit einem Polyacrylat“ gesehen, dies bei niedriger Qualität der Evidenz. Die Studie ist eingehender im Kapitel „Polyacrylat-Nasstherapie“ besprochen.

Die RCT von Palmieri & Magri (Palmieri und Magri, 1998) konnte bei nur 14-tägiger Anwendung einen signifikanten Unterschied hinsichtlich Wundheilung und Granulation durch Kollagenase gegenüber Placebo zeigen. Es bestehen jedoch erhebliche methodische Mängel, sodass auch hier eine sehr niedrige Qualität der Evidenz vorliegt.

Im systematischen Review von Ramundo et al. (Ramundo und Gray, 2008) wurde der Nutzen von Enzymen bei Dekubitus und Brandwunden untersucht. Die Teilnehmendenzahl der Studien ist z.T. gering und die Methoden weisen relevante Mängel auf. Bezüglich peripherer

Ulcera ergeben sich keine zusätzlichen Informationen über die oben erwähnten Studien hinaus.

Tabelle 20: GRADE Evidenzprofil Enzyme 1

Author(s):
 Date: 2010-06-23
 Question: Should polyacrylate dressing pad (TenderWet 24) vs Iruxol N and dry gauze be used for for debridement of chronic leg ulcers?
 Settings: hospital
 Bibliography: König M, Vanscheidt W, Augustin M, Kapp H. Enzymatic versus autolytic debridement of chronic leg ulcers: a prospective randomised trial. Journal of Wound Care 2005; 14(7):320-323.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Polyacrylate dressing pad (TenderWet 24)	Iruxol N and dry gauze	Relative (95% CI)	Absolute		
% change in slough/eschar (follow-up 14 days; measured with: % subjective assessment; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	15	27 ⁴	-	% change 10.2 higher (0 to 0 higher) ⁵	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
% change in epithelialised area (follow-up 14 days⁶; measured with: % subjective assessment; range of scores: 1-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ³	none	15	27 ⁴	-	% 2.6 higher (0 to 0 higher) ⁷	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
% change in granulation tissue (follow-up 14 days⁶; measured with: % subjective assessment; range of scores: 1-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ³	none	15	27 ⁴	-	% 16.3 higher (0 to 0 higher) ⁸	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT

¹ Number of patients included did not reach the a prior sample size calculation, blinding is not reported, unclear if ITT was performed.

² % changes in area were presented, not direct measurements in area

³ low patient numbers

⁴ Iruxol N and dry gauze designated 'control'.

⁵ CI not reported. TenderWet group: 18,7 % decrease in Slough/eschar. Iruxol N group: 10,9 % increase in slough/eschar. MD 10,2 % P=0,3

⁶ between days 0-14.

⁷ CI not reported. TenderWet 24 group: 9,3% increase in epithelialised area. Iruxol N group: 6,7% increase. P=0,95

⁸ CI not reported. Increase of granulation tissue Tenderwet 26,7%; Iruxol 10,9%. P= 0,07

Tabelle 21: GRADE Evidenzprofil Enzyme 2

Author(s): NM
 Date: 2010-06-22
 Question: Should complete proteolytic ointment vs vehicle ointment alone be used for debridement of leg ulcers?¹
 Settings: out patients
 Bibliography: A. F. Falabella P. Carson, W. H. Eaglstein, V. Falanga J Am Acad Dermatol 1998;39:737-40

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							complete proteolytic ointment	vehicle ointment alone	Relative (95% CI)	Absolute		
purulent exudate (follow-up 3 weeks; measured with: for presence of exudate: 0 = none; 1 = < 25%; 2 = 26%-50%; 3 = 51%-75%; 4 = > 75%; range of scores: 1-4; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious limitations ²	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	0 ⁴	0 ⁴	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ⁵	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ The components of proteolytic ointment (1.28 U fibrinolysin/g, with 1006 U of desoxyribonuclease/g) were also examined but showed no effect compared to placebo and hence have not been presented here.

² Adequate allocation concealment was unclear, but sequence generation was adequate and blinding appears adequate and participants were comparable at baseline according to wound size.

³ Purulent exudate seems an indirect measure compared to wound surface area or complete healing.

⁴ Participants by treatment arm not reported

⁵ CI and SD not reported.

Tabelle 22: GRADE Evidenzprofil Enzyme 3

Author(s):

Date: 2010-06-30

Question: Should collagenase ointment vs petrolatum ointment be used for leg ulcers?

Settings:

Bibliography: Palmieri B, Magri M. A new formulation of collagenase ointment (Irufox Mono) in the treatment of ulcers of the lower extremities: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Clin Drug Invest. 1998;15(5):381–387.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Collagenase ointment	Petrolatum ointment	Relative (95% CI)	Absolute		
loss of necrotic material (follow-up 6 days; measured with: 5 point Likert scale; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	0	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ³	⊖○○○ VERY LOW	IMPORTANT

¹ A quality assessment for the study design was not reported² Large CI³ Wounds managed with collagenase had significantly less necrotic material than placebo. No further details were reported.

1.5.1.4 Enzymatische Wundreinigung Synthese 2022

DFU: Über die Update-Recherche wurden zwei RCTs zu Enzymen bei DFU identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprechen. Zwei RCTs wurden wegen geringer TN Zahl ausgeschlossen (Tallis et al., 2013, Motley et al., 2015, Motley et al., 2016). Eine der RCTs (Tallis et al., 2013) wurde in einem SR (Game et al., 2016) eingeschlossen, berichtete jedoch zu wenige Ergebnisdaten.

Eine RCT (Motley et al., 2018b) untersuchte Clostridien-Collagenase im Vergleich zu Silber-Produkten (variabel nach Einschätzung des Behandlungsteams ohne nähere Angaben) bei 101 TN mit Wagner I und II ohne Infektionszeichen und ausreichendem ABI (>0,70 und <1,20). Die Behandlungszeit betrug 6 Wochen, in denen die TN sich täglich selbst verbanden und wöchentlich nach Bedarf ein scharfes Débridement erhielten. Nach 6 Wochen Behandlung stellten Motley et al. keinen signifikanten Unterschied in der Wundflächenveränderung in einer ITT-Analyse fest. Nach Adjustierung dieser Analyse an die Wunddauer, ABI, BMI und Lokalisation zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Hier war die Wundflächenreduktion 25,6% größer als in der Silbergruppe (95% KI (2,733–48,490)) (niedrige Qualität der Evidenz). In der Heilungszeit, der Häufigkeit der Infektionen und der Wundverschlussrate zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (niedrige Qualität der Evidenz).

In einer zweiten RCT (Jimenez et al., 2017) wurde das tägliche Anbringen von Kollagenase mit Hydrogel verglichen. Untersucht wurden 215 TN mit DFU (ABI >0,7) ohne Infektionszeichen über einen Zeitraum von 12 Wochen. In beiden Gruppen erfolgte die Wundabdeckung mit Schaumstoffwundverband und einer Druckentlastung. Scharfes Débridement erfolgte in beiden Gruppen initial und wenn aus medizinischer Sicht erforderlich (in gleichem Ausmaß). In beiden Gruppen wurde eine Wundflächenreduktion beobachtet. Ein

signifikanter Unterschied wurde weder für die Wundflächenreduktion (nicht ausreichend Daten berichtet), noch für den Endpunkt „Wundverschluss“ beobachtet (niedrige Qualität der Evidenz). Auch in den Adverse Events zeigte sich kein Unterschied (niedrige Qualität der Evidenz). Eine Meta-Analyse mit den beiden ausgeschlossenen Studien bzw. mit den in Synthese 2011 eingeschlossenen RCTs ist klinisch nicht sinnvoll.

Tabelle 23: GRADE - Fibringel vs. Hydrogel bei DFU ohne klinische Zeichen einer Wundinfektion

Bibliographie: Jimenez et al. (2017)

Certainty assessment							Impact	Certainty	Wichtigkeit
№ der Studie	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			

Kompletter Wundverschluss

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend ^d	schwerwiegend ^b	keine	Overall closure rate was 21% and 41% (weeks 6 and 12), with no significant differences between groups (P = .3705; P = .2358). ^c	⊕⊕○○ LOW	
---	---------------------------------	----------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------	-------	--	-------------	--

Adverse Events

Certainty assessment							Impact	Certainty	Wichtigkeit
№ der Studie	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	keine	A total of 315 adverse events were recorded from 129 patients over the course of the study. These were evenly distributed between the 2 treatment groups, albeit slightly higher in the control group (144 for CCO; 171 for control); the investigators determined none were related to the treatment.	⊕⊕○○ LOW	

KI: Konfidenzintervall

- a. Randomisierung ok, keine Verblindung, keine Outcomeverblindung, ITT-Analyse nur für primären Endpunkt (welcher in der Studie anders benannt ist, als im Studienregister)
- b. Fallzahl für diesen Endpunkt gering, weites KI
- c. Unklar, ob es sich um eine ITT- oder PP-Analyse handelt

Tabelle 24: GRADE - Clostridien Kollagenase vs. Silberverbände bei DFU Wagner I /II

Bibliographie (Systematische Reviews): Motley et al. (2018a)

Certainty assessment							Auswirkung	Certainty	Wichtigkeit
Ne der Studie n	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			

Wundflächenreduktion (Nachbeobachtung: 6 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	<p>ITT Population ohne Adjustierung : The difference of 22% (95% confidence interval:-1.9–45.9) between treatment groups, while clinically meaningful in favor of CCO, was not statistically significant (p=0.071)</p> <p>" In the ITT population, the stepwise regression method demonstrated that the percentage reduction in target ulcer area was estimated to be 25.6 (95% KI: [2.733–48.490]) percentage points greater in the collagenase group than in the Silver group. This difference was statistically significant (p=0.029). "</p> <p>^c</p>	⊕⊕○○ NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---	-----------------	--

Certainty assessment							Auswirkung	Certainty	Wichtigkeit
№ der Studie	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			

Infektionen (Nachbeobachtung: 6 Wochen; bewertet mit: unklar)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^d	keine	"During the 6-week treatment period, there were numerically more incident target ulcer infections in the silvergroup (11, 21.6%) than in the collagenase group (5,9.8%);(p=0.208) "	⊕⊕○○ NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---	-----------------	--

KI: Konfidenzintervall

- a. Motley 2018 n=102
- b. Randomisierung und Zuteilung unklar, keine Verblindung, Angaben zur statistischen Auswertung unklar.
- c. Modell unzureichend beschrieben.
- d. zu wenig Power für diesen Endpunkt

UCV: In einer 3-armigen RCT (de Araujo et al., 2016) wurde ein speziell gemischtes Fibringel mit Papaingel 8% und Hydrogel (Carbopolgel) bei UCV mit Belägen (devitalized tissue) untersucht. Die Studie ist von geringem Risk of Bias, schloss jedoch sehr wenige TN ein. Es zeigten sich weder in der Anzahl abgeheilte Wunden, noch in der Wundflächenverkleinerung innerhalb von 60 Tagen signifikante Unterschiede (moderate Qualität der Evidenz) zwischen den Gruppen (Vergleich Papain 8% versus Fibrin). In einer weiteren RCT (Rodrigues et al., 2015) wurden ebenfalls sehr wenige TN mit UCV eingeschlossen und mit Papaingel 2% oder Hydrogel über einen Zeitraum von 12 Wochen behandelt. Im CSR von Norman et al. (Norman et al., 2018) wurde eine Meta-Analyse zum Endpunkt „Kompletter Wundverschluss“ zum Vergleich Papaingel und Hydrogel unabhängig von Beobachtungszeitraum und Wirkstoffkonzentration durchgeführt. Weder in den Einzelstudien (de Araujo et al., 2016, Rodrigues et al., 2015) noch in der Meta-Analyse zeigte sich ein Effekt (geringe Qualität der Evidenz, n=70 TN). Norman bewertete die Qualität der Evidenz noch niedriger (sehr niedrig).

In einer weiteren RCT von niedrigem Risk of Bias (Scalise et al., 2017) wurde primär die Débridementrate von einem Hyaluronsäure-Kollagenase-Gemisch versus Placebo bei UCV (n=113) untersucht. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Débridementrate (kein Endpunkt der Leitlinie) zum Vorteil der Intervention nach 30 Tagen (sowohl in der Per-Protocol als auch in der ITT-Analyse n=113). Keine signifikanten Unterschiede wurden zu den Endpunkten der Leitlinie „Schmerz“ und „kompletter Wundverschluss“ verzeichnet (Daten im Artikel nicht berichtet, daher kein GRADE).

Tabelle 25: GRADE - Papaingel 2-8% vs. Hydrogel bei UCV

Bibliography: RCT: de Araujo et al. (2016), Daten für Meta-Analyse aus CSR: Norman et al. (2018)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Anderere Faktoren	Papaingel 2-8%	Hydrogel	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss (Follow up: 60 Tage)

2 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^d	keine	6/35 (17.1%)	7/35 (20.0%)	RR 0.94 (0.25 bis 3.49)	12 weniger (von 150 bis 498 mehr)	⊕⊕○○ LOW	
----------------	---------------------------------	----------------------------------	----------------------------	---------------------	----------------------------	-------	--------------	--------------	--------------------------------	--	-------------	--

Wundflächenreduktion (Follow up: 60 Tage; assessed with: ImageJ Software bas. auf Fotos und klinische Einschätzung ?)

Certainty assessment							No der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
No der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Anderere Faktoren	Papain gel 2-8%	Hydrogel	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		
1 ^e	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^d	keine	There was consensus among the examiners on the characteristics of the ulcer wound beds (Kappa¼1.00). In all groups there was presence of devitalized tissue at baseline (D0) and similar reduction of devitalized tissues, critical colonization signs, and presence of exudate in the wound bed along time. Edge epithelization increased in all groups at D60, with no statistical difference (p>0.05).		⊕⊕⊕○	MODERATE		

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

- a. D'Araujo 2016; Luiza Rodriguez 2015 (MA aus Norman 2018 unabhängig von Behandlungszeit)
- b. Randomisierung in beiden RCTs low risk of bias, Verblindung in einer RCT nicht erfolgt, jedoch in beiden RCTs Outcomeverblindung und ITT Analyse für den Endpunkt.
- c. Zwei Konzentrationen Papaingel verwendet.
- d. Zu wenige TN, wahrsch. unterpowert
- e. D'Araujo (Bezug zu Papaingel%, Fibringel, Hydrogel Vergleich)

1.5.1.5 Dauerbefeuchtung mit Polyacrylat Synthese 2011

*Welchen Effekt hat die passive periodische Wundreinigung mit Enzymen auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keiner passiven periodischen Wundreinigung mit Enzymen bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Burckhardt M., Rüttermann M.

Tabelle 26: Dauerbefeuchtung mit Polyacrylat

Evidenz	1 RCT König et al. (König et al., 2005)
Wirksamkeitsprinzip	Polyacrylat-Superabsorber umhüllt mit Polypropylen-Gestrick, stark angefeuchtet mit Ringerlösung (Nasstherapie) (Vasel-Biergans und Probst, 2010). Die kontinuierliche Abgabe von Ringerlösung unter

	Aufnahme von Wundexsudat fördert die physiologische körpereigene Autolyse. Auch getränkt mit Polihexanid erhältlich.
Anwendungs- hinweise	Bei Bedarf Wundrandschutz erforderlich. Nicht einschneiden. Angaben der Hersteller*innen sind zu beachten. Als Wundfüller erhältlich.

Hintergrundtext:

In der RCT von König et al. (König et al., 2005) wurde ein mit Ringerlösung befeuchtetes Polyacrylatkissen mit einer enzymhaltigen Salbe (Clostridiumpeptidase) an chronischen venösen Ulcera verglichen. Die Verbände wurden täglich gewechselt. Es fand ein subjektives Assessment der Wundsituation durch zwei Auswerter statt. Die subjektive Beurteilung des Wundbetts wurde anschließend mit Digitalfotos überprüft. Die Teilnehmenden der Studie waren alle nicht verblindet.

Laut Angaben der Hersteller*innen muss für die Behandlung mit der enzymhaltigen Salbe genügend Feuchtigkeit in der Wunde vorhanden sein (Irujol N. Gebrauchsinformation. Stand der Information Mai 2005., 2005). Da die Ausgangsbefunde der Wunden unzureichend beschrieben sind (z. B. Exsudation), könnte ein Problem darin bestanden haben, dass diese vom Hersteller geforderte Feuchtigkeit nicht gegeben war. Von einer Befeuchtung der Wunden wurde nicht berichtet.

Innerhalb von 14 Tagen konnte in der mit Polyacrylatkissen behandelten Gruppe (n = 15) eine mittlere Belagsreduktion von 18,7 % (p = 0,01) verzeichnet werden. Die mit einem Enzympräparat und trockener Gaze (nicht näher bezeichnet) behandelte Kontrollgruppe (n = 27) erreichte im Mittel 8,5 % (p = 0,04) Belagsreduktion. Diese wurde durch subjektive Beurteilung bewertet und in Prozent, nicht in absoluter Fläche, angegeben. Der Unterschied ist wegen der geringen Teilnehmendenzahl nicht signifikant (MD 10,2 Prozentpunkte; p = 0,3). Hinsichtlich der Zunahme von Granulationsgewebe, die als Parameter für die Verringerung der Wundgröße und damit als Äquivalent zur Reduktion der Wundgröße betrachtet werden, ergaben sich ebenfalls nicht signifikante Werte (MD +16,3 Prozentpunkte; p = 0,07).

Insgesamt sind die Ergebnisse nicht belastbar genug, um eine Aussage zum Nutzen oder Schaden des feuchten Polyacrylatkissens zur Wundreinigung zu treffen. Der Einsatz des feuchten Polyacrylatkissens sollte daher entsprechend den Zielen der Patient*innen, den Erfordernissen der Wundsituation und den Möglichkeiten und Grenzen des Materials erfolgen (vgl. S 11).

Tabelle 27: Nasstherapie mit Polyacrylat

Author(s):
 Date: 2010-06-23
 Question: Should polyacrylate dressing pad (TenderWet 24) vs Iruxol N and dry gauze be used for debridement of chronic leg ulcers?
 Settings: hospital
 Bibliography: König M, Vanscheidt W, Augustin M, Kapp H. Enzymatic versus autolytic debridement of chronic leg ulcers: a prospective randomised trial. Journal of Wound Care 2005; 14(7):320-323.

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Polyacrylate dressing pad (TenderWet 24)	Iruxol N and dry gauze	Relative (95% CI)	Absolute		
% change in slough/eschar (follow-up 14 days⁶; measured with: % subjective assessment; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	15	27 ⁴	-	% change 10.2 higher (0 to 0 higher) ⁵	⊖⊖⊖ LOW	IMPORTANT
% change in epithelialised area (follow-up 14 days⁶; measured with: % subjective assessment; range of scores: 1-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ³	none	15	27 ⁴	-	% 2.6 higher (0 to 0 higher) ⁷	⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT
% change in granulation tissue (follow-up 14 days⁶; measured with: % subjective assessment; range of scores: 1-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ²	serious ³	none	15	27 ⁴	-	% 16.3 higher (0 to 0 higher) ⁸	⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

¹ Number of patients included did not reach the a priori sample size calculation, blinding is not reported, unclear if ITT was performed.

² % changes in area were presented, not direct measurements in area

³ low patient numbers

⁴ Iruxol N and dry gauze designated 'control'.

⁵ CI not reported. TenderWet group: 18,7 % decrease in Slough/eschar. Iruxol N group: 10,9 % increase in slough/eschar. MD 10,2 % P=0,3

⁶ between days 0-14.

⁷ CI not reported. TenderWet 24 group: 9,3% increase in epithelialised area. Iruxol N group: 6,7% increase. P=0,95

⁸ CI not reported. Increase of granulation tissue Tenderwet 26,7%; Iruxol 10,9%. P= 0,07

1.5.1.6 Dauerbefeuchtung mit Polyacrylat Synthese 2022

Es wurde eine RCT (Humbert et al., 2014) identifiziert, die bis auf Adverse Events bei 75 TN keine Endpunkte der Leitlinie untersuchte. Verglichen wurde Polyacrylat-Dauerbefeuchtung mit Hydrogel. Humbert et al. geben an, dass das Produkt proteasenmodulierend sei, weswegen es im CSR von (Westby et al., 2016) inkludiert ist. In Bezug auf Adverse Events zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (RR 1,00 (95% KI 0,60-1,68)) (Westby et al., 2016). Es wurde keine GRADE angefertigt. Es wurden keine weiteren Studien identifiziert.

1.5.1.7 Honig Synthese 2011

*Welchen Effekt hat Honig auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keinem Honig bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Maier-Hasselmann A., Wilm S.

Tabelle 28: Medizinischer Honig

Evidenz	1 Systematische Übersichtsarbeit Jull et al. 2008 (Jull et al., 2008b) daraus 2 RCTs (Jull et al., 2008a, Gethin und Cowman, 2008)
Wirksamkeitsprinzip	<p>Honig ist ein seit alter Zeit verwendetes Wundtherapeutikum. Die Anwendung von medizinischem Honig gehört zu den Verfahren „osmotische Wundreinigung“.</p> <p>Die in zahlreichen In-vitro-Untersuchungen nachgewiesene antimikrobielle Wirkung beruht zum einen auf der hohen Osmolarität des enthaltenen Zuckers und der damit einhergehenden Membrandestabilisierung, zum zweiten auf dem Gehalt an Wasserstoffperoxid welches durch das Enzym Glucose-Oxidase permanent gebildet wird und zum dritten aus größtenteils undefinierten phytochemischen Komponenten.</p> <p>Der in der Wundtherapie verwendete medizinische Honig enthält Säuren (v.a. Glukonsäure), die den mittleren pH auf 3,9 stellen.</p> <p>Honig wird von verschiedenen Herstellern als CE-zertifiziertes Medizinprodukt in mehreren Verarbeitungen (z.B. Gele, Salben, Kompressenform) angeboten. Daneben ist auch der, in In-vitro-Studien als wirksam gefundene, neuseeländische/australische Manukahonig (spezielle Leptospermum-Baum-Art) erhältlich. Im Manukahonig wurde als mögliche hochpotente phytochemische Komponente die im Vergleich mit herkömmlichem Blütenhonig über 100-fach erhöhte Konzentration von Methylglyoxal identifiziert. Die Zusammensetzung des Manukahonigs ist nicht definiert und differiert (nach Herstellerangaben) sehr stark in Abhängigkeit von Bodenstruktur und übrigen Pflanzen im Bienenfluggebiet.</p>
Anwendungshinweise	<p>Der aus den Leptospermenblüten gewonnene Blütenhonig wird entweder mit Wachsen und Ölen zu einem Gel kombiniert oder als medizinischer Honig direkt auf die Wunde aufgetragen und sollte dabei in einer Schichtdicke von min. 3mm die gesamte Wundfläche bedecken. Abgedeckt werden muss das Honiggel bzw. der Honig genauso wie ein anderes Hydrogel mit einer nicht haftenden Wundaufgabe, die ein effizientes Exsudatmanagement gewährleisten soll. Laut Herstellerangaben kann der Honig bis zu sieben Tage auf der Wunde verbleiben, je nach Exsudatmenge (APOFit Arzneimittelvertrieb GmbH, 2010).</p>

Hintergrundtext:

Es liegen zahlreiche Veröffentlichungen zur antibiotischen Wirksamkeit in vitro auch gegen multiresistente Krankheitserreger vor (Jull et al., 2008b). Honig ist bakterizid als alleinige Zuckerlösungen. In vielen Publikationen zeigt der Manukahonig die potenteste Wirkung im

Vergleich zu anderen Honigmischungen (Molan und Betts, 2004, Molan, 1992, d'Agostino et al., 1961, Cooper et al., 1999).

In tierexperimentellen Studien wurde die antibiotische Wirksamkeit und die beschleunigte Wundheilung bei infizierten Wunden nachgewiesen (Molan, 2006).

In einem Cochrane Review von 2001 und dessen Update von 2008 (Jull et al., 2008b) wurden 19 RCTs zu verschiedenen akuten und chronischen Wundformen gefunden. Für die Behandlung von venösen Ulzerationen wurde eine Empfehlung basierend auf den Ergebnissen von zwei Studien gegeben.

Obwohl, verglichen mit anderen Wundauflagen, relativ viele RCTs vorliegen, wird in dem Cochrane Review – außer für venöse Ulcerationen – die Qualität der Studien als niedrig bewertet.

Zwei darin aufgeführte hochwertige RCTs (Jull et al., 2008a, Gethin und Cowman, 2008) untersuchen die komplette Wundheilungsrate venöser Ulzerationen nach 12 Wochen unter einer Therapie mit Manukahonig versus Hydrogel (Gethin et al., 2008) bzw. Hydrogel oder anderen Wundauflagen (Jull et al., 2008a) jeweils in Verbindung mit Kompressionsbehandlung. Der Unterschied ist bei einer etwas höheren Anzahl abgeheilter Ulzerationen in der Honiggruppe nicht signifikant (RR 1,15; 95%-KI 0,96 bis 1,38).

Beide Studien waren nicht verblindet, die sonstigen statistischen Anforderungen an hochwertiges Studiendesign waren erfüllt.

In einer der beiden Studien (Jull et al., 2008a) findet sich allerdings eine signifikant höhere Schmerzbelastung in der Honig-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe bei gleichem Untersuchungssetting (RR 2,53; 95%-KI 1,53 bis 4,18).

Schmerz bzw. Schmerzreduktion wurde von der Leitliniengruppe als Schlüsselparameter zur Beurteilung einer Intervention definiert. Bei hoher Qualität der Evidenz zu medizinischem Honig bei venösen Ulzerationen konnte im Gegensatz zur signifikanten Schmerzbelastung keine signifikante Verbesserung der Wundheilung nachgewiesen werden. Nach einer Nutzen/Schaden-Abwägung, basierend auf dieser Evidenz, erfolgte eine Negativempfehlung für den Einsatz von medizinischem Honig in der Therapie chronischer Wunden (vgl. E 24).

Tabelle 29: GRADE Evidenzprofil medizinischer Honig

Author(s): Gethin G. Manuka honey versus hydrogel - a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. Unpublished PhD thesis 2007. Gethin G, Cowman S. Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with manuka honey or hydrogel: an RCT. *Journal of Wound Care* 2008;17(6):241-7. Gethin G, Cowman S. Manuka honey versus hydrogel to deslough venous leg ulcers: a randomised controlled trial. 17th European Wound Management Association conference, Glasgow, 2-4 May. 2007. Jull A. Honey and venous leg ulceration: a systematic review and randomised controlled trial. PhD thesis, University of Auckland 2007. Jull A, Walker N, Parag V, Molan P, Rodgers A, on behalf of the Honey as Adjuvant Leg Ulcer Therapy trial collaborators. Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers. *British Journal of Surgery* 2008;95(2):175-82. Jull A, Walker N, Rodgers A, Bennett D, Molan P, Arroll B, et al. Honey for leg ulcers - The HALT Trial. [Poster]. 2nd World Union of Wound Healing Societies Meeting, Paris, 8-13 July, 2004.
Date: 2010-05-17
Question: Should manuka honey and compression bandaging system normally available at study centre vs Hydrogel (IntraSite) and compression or usual care be used for venous or mixed venous/arterial leg ulcers?
Settings: community nursing services
Bibliography: Jull AB, Rodgers A, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD005083. DOI: 10.1002/14651858.CD005083.pub2.

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							manuka honey and compression bandaging system normally available at study centre	Hydrogel (IntraSite) and compression or usual care	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete healing at 12 weeks (follow-up 12 weeks)												
2	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	128/241 (53.1%)	108/235 (46%)	RR 1.15 (0.96 to 1.38)	69 more per 1000 (from 18 fewer to 175 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		
Ulcer Pain												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	47/187 (25.1%)	18/181 (9.9%)	RR 2.53 (1.53 to 4.18)	152 more per 1000 (from 53 more to 316 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)		

¹ No blinded assessment, but allocation concealment adequate, groups comparable at baseline and power calculation completed.

1.5.1.8 Honig Synthese 2022

Zu medizinischem Honig konnten eine RCT (Kamaratos et al., 2014) und drei CSRs (Jull et al., 2015, Norman et al., 2018, Gethin et al., 2015) identifiziert werden. Eine RCT (Imran et al., 2015) aus Pakistan wurde ausgeschlossen, da der dort verwendete Honig nicht den Einschlusskriterien der LL entspricht.

UCV, UCA: Zum UCV wurden keine weiteren Studien identifiziert. Für das Update wurden weitere Endpunkte aus Jull et al. (Jull et al., 2015) eingepflegt, was aber an der generellen Aussage in Bezug auf die Wirksamkeit von Honig nicht zu einer Änderung führt. Eine stringenterer Risk of Bias-Einschätzung (Downgrade für nicht verblindete Endpunkterhebung, auch in den CSRs) führte in den Endpunkten „Wundheilung“ und „Schmerz“ zu einer Herabsetzung der Qualität der Evidenz.

Tabelle 30: GRADE - Honig vs. wirkstofffreie Wundprodukte bei UCV

Bibliographie: Jull et al. (2015)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Ander e Faktoren	Med. Honig	wirksstoffreien Wundprodukten	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss nach 12 Wochen

2 ^a	randomisierte klinische Studien ^a	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^c	keine	128/241 (53.1%)	108/235 (46.0%)	RR 1.15 (0.96 bis 1.38)	69 mehr pro 1.000 (von 18 weniger bis 175 mehr)	⊕⊕⊕ ○ MODE RAT	KRITISCH
----------------	--	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------------	-------	-----------------	-----------------	--------------------------------	--	----------------------	----------

Schmerzen

1 ^d	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	47/187 (25.1%)	18/181 (9.9%)	RR 2.53 (1.53 bis 4.18)	152 mehr pro 1.000 (von 53 mehr bis 316 mehr)	⊕⊕⊕ ○ MODE RAT	KRITISCH
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	---------------	--------------------------------	--	----------------------	----------

Wundinfektion (Nachbeobachtung: Bereich 4 Wochen bis 12 Wochen; bewertet mit: clinical signs of infection or a positive swab result, and treatment with antibiotics in Jull, Withdrawals due to infection in Gethin 2007)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Anderere Faktoren	Med. Honig	wirksstoffreien Wundprodukten	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		
2 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^e	schwerwiegend ^f	keine	38/241 (15.8%)	52/235 (22.1%)	RR 0.71 (0.49 bis 1.04)	64 weniger bis 113 mehr	⊕○○○ ○ SEHR NIEDRIG	KRITISCH

Time to healing

1 ^d	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine			HR 1.1 (0.8 bis 1.5)	1 weniger bis 2 weniger	⊕⊕⊕ ○ MODERAT	KRITISCH
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	--	--	----------------------	-------------------------	---------------------	----------

Kosten (Nachbeobachtung: 12 Wochen)

1 ^d	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^{b,g,h}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^g	keine	Widersprüchliche Ergebnisse, je nachdem welche Annahmen in einer RCT (Jull 2008) getätigt wurden)			⊕○○○ ○ SEHR NIEDRIG	WICHTIG
----------------	---------------------------------	-------------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---	--	--	---------------------------	---------

Quality of life (bewertet mit: SF 36)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Ander e Faktoren	Med. Honig	wirksstoffreien Wundprodukten	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		
1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ⁱ	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	There was little difference between the groups, with narrow confidence intervals, for both the physical summary component of SF-36 (mean difference 1.1, 95% KI -0.8 to 3.0; scale 0 to 100, high is better, for a control group mean of 37.9)) and the mental component summary score (mean difference 0.7, 95% KI-1.1 to 2.4, for a control group mean of 50.4) (Jull et al 2015)		⊕⊕⊕ ○ MODE RAT	IMPORT ANT		

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; HR: Hazard Ratio

- a. Gethin 2007; Jul 2008
- b. Gute Randomisierung und Zuteilung, keine Verblindung, keine verblindete Outcomeerhebung.
- c. Ausreichend TN laut Poweranalyse in Jull. Im Cochrane Review von Jull et al weiter herabgestuft (low quality of evidence), weil der Unterschied nicht als MID (minimal important difference) betrachtet wurde.
- d. Jull 2008
- e. Infektion wurde sehr unterschiedlich erfasst. Klassifikationsbias möglich.
- f. zu wenig Power für diesen Endpunkt wahrscheinlich
- g. Kostenanalyse basiert laut Angaben von Jul et al. 2015 auf zufälligen Ergebnissen und wurde in Sensitivitätsanalyse gegenteilig. Siehe narrative SoF. Zudem hohe Differenzen in Hospitalkosten laut Jull et al. 2015
- i. QoL nicht verblindet erhoben

DFU: Jull et al. (Jull et al., 2015) schlossen in ihrem CSR zu DFU eine kleine RCT (Kamaratos et al., 2014) ein, die den Einschlusskriterien der LL nicht entspricht. Hier wurde mit medizinischem Honig imprägnierte Tüll-Gaze mit NaCL-getränkter Gaze bei DFU Wagner I und II verglichen. Die Studie ist von hohem Risk of Bias (vor allem Selection-Bias und Klassifikations-Bias) und die Vergleichbarkeit der Gruppen ist nicht einschätzbar. Es wurden keine Effekte hinsichtlich der Wundheilung (sehr niedrige Qualität der Evidenz), jedoch eine kürzere Heilungszeit beobachtet (sehr niedrige Qualität der Evidenz). In der Kontrollgruppe erhielten mehr Teilnehmende Antibiotika während der Beobachtungszeit (0 versus 9 TN), die Gründe sind jedoch nicht genannt, Adverse Events und Schmerzen nicht berichtet.

Über die Update-Recherche wurde zudem eine sehr kleine 3-armige Pilotstudie (Tsang et al., 2017) identifiziert, die wegen geringer Anzahl der Teilnehmenden ausgeschlossen wurde (n=20). Ein aktuelleres Review (Game et al., 2016) identifizierte keine weiteren RCTs.

Tabelle 31: GRADE - Honig vs. Gaze (befeuchtet oder Fettgaze) bei DFU Wagner I/II

Bibliographie: Jull et al. (2015)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Anderere Faktoren	Med. Honig	Gaze (Befeuchtet oder Fettgaze)	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss (Follow up: range 12 Wochen bis 16 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	schwerwiegend ^d	keine	31/32 (96.9%)	28/31 (90.3%)	RR 1.07 (0.94 bis 1.22) ^e	63 mehr pro 1.000 (von 54 weniger bis 199 mehr)	⊕○○○ ○ VERY LOW	KRITISCH
----------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------	----------------------------	----------------------------	-------	---------------	---------------	---	--	-----------------------	----------

Mittlere Heilungszeit (assessed with: unklar, da nicht definiert)

1 ^f	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	nicht schwerwiegend	keine	32	31	-	MD 12 Tage niedriger (13.74 niedriger bis 10.26 niedriger)	⊕○○○ ○ VERY LOW	KRITISCH
----------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------	----------------------------	---------------------	-------	----	----	---	---	-----------------------	----------

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko; **MD:** Mean difference

a. Kamaratos 2014

b. Randomisierung und Zuteilung nicht adäquat. Selection bias wahrscheinlich. Verblindung und Outcomeverblindung erwähnt, aber nicht nachvollziehbar beschrieben. Einschätzung der Vergleichbarkeit der Gruppen und Studienverlauf (TN, Ausschluss) nicht möglich, da nicht beschrieben.

c. Wundheilung nicht definiert

d. Geringe TN Anzahl, wahrsch. unterpowert

e. ITT-Analyse

f. Kamaratos 2014

Tabelle 32: GRADE - Honig vs. Gaze (befeuchtet oder Fettgaze) bei DFU Wagner I/II (erweitert)

Bibliographie (Systematische Reviews): Jull et al. (2015)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Ander e Faktoren	Med. Honig	Gaze (Befeuchtet oder Fettgaze)	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		
Kompletter Wundverschluss (nachbeobachtung: Bereich 12 Wochen bis 16 Wochen)												
2 ^a	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	schwerwiegend ^d	keine	36/42 (85.7%)	32/42 (76.2%)	RR 1.09 (0.92 bis 1.30) ^e	69 mehr pro 1.000 (von 61 weniger bis 229 mehr)	⊕○○○ ○ SEHR NIEDRIG	KRITISCH
Mittlere Heilungszeit (bewertet mit: unklar, da nicht definiert)												
1 ^f	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^g	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	nicht schwerwiegend	keine	32	31	-	MD 12 Tage weniger (13.74 weniger bis 10.26 weniger)	⊕○○○ ○ SEHR NIEDRIG	KRITISCH

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko; **MD:** Mean difference

a. Kamaratos 2014; Tsang 2017

b. Randomisierung und Zuteilung in Kamaratos (größere Studie) nicht adäquat verblindet. Selection-Bias möglich. Verblindung und Outcomeverblindung erwähnt, aber nicht nachvollziehbar beschrieben. Einschätzung der Vergleichbarkeit der Gruppen und Studienverlauf (TN, Ausschluss) nicht möglich, da nicht beschrieben. In Tsang (kleinere Studie) geringes Selection- und Detectionbias.

c. Wundheilung nicht definiert

d. Geringe TN Anzahl, wahrsch. unterpowert

e. ITT

f. Kamaratos 2014

g. Randomisierung und Zuteilung nicht adäquat verblindet. Selection-Bias möglich. Verblindung und Outcomeverblindung erwähnt, aber nicht nachvollziehbar beschrieben. Einschätzung der Vergleichbarkeit der Gruppen und Studienverlauf (TN, Ausschluss) nicht möglich, da nicht beschrieben.

1.5.1.9 Hydrogel Synthese 2011

*Welchen Effekt haben Hydrogele auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keinen Hydrogelen bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Rüttermann M., Burckhardt M.

Tabelle 33: Hydrogel

Evidenz	1 systematische Übersichtsarbeit Edwards et al. 2010 (Edwards und Stapley, 2010) daraus 3 RCTs (Jensen et al., 1998, d'Hemecourt et al., 1998, Vandeputte und Gryson, 1997).
Wirksamkeitsprinzip	Autolytische Wundreinigung läuft zu einem gewissen Maße in allen Wunden ab. Makrophagen und proteolytische Enzyme verflüssigen nekrotisches Gewebe und lösen es vom vitalen Gewebe. Hydrogele sind durch ihren hohen Wassergehalt in der Lage, Feuchtigkeit abzugeben und unterstützen damit die körpereigene Autolyse. Sie werden zudem zur aktiven Befeuchtung von wenig exsudierenden, vor allem schmerzhaften Wunden eingesetzt.
Anwendungshinweise	Als Gel oder Hydrogelkompressen erhältlich. Gel erfordert eine nicht stark saugende Wundauflage (Angaben der Hersteller*innen beachten). Die Wundauflage ist so zu wählen, dass einerseits die umgebende Haut nicht mazeriert und andererseits das Hydrogel nicht aufgesogen wird (Vasel-Biergans und Probst, 2010).

Hintergrundtext:

Vandeputte und Gryson (Vandeputte und Gryson, 1997) untersuchten die Anwendung von Hydrogel im Vergleich zur Anwendung einer trockenen Mullkompressen mit Iod-haltiger Creme als Wundauflage, wobei die Wunde zweimal täglich verbunden und mit Chlorhexidinlösung gespült wurde. Bezüglich des Endpunktes „komplette Wundheilung“ (nach drei Monaten) zeigten sich signifikant bessere Wundheilungsergebnisse in der Gruppe der mit Hydrogel behandelten Patient*innen (RR 2,61; 95 %-KI 1,45 bis 3,03). Es bleibt die Frage, ob die Vergleichsintervention hinsichtlich ihrer generellen Verträglichkeit und Zytotoxizität geeignet ist (Kramer et al., 1998, Faria et al., 2009, Kalteis et al., 2003, Lee et al., 2010, Globopharm, 2004) .

Die Studie weist methodologische Mängel bei der Randomisierung bezüglich der verdeckten Zuweisung und der Verblindung auf. Es wird eine mittlere Qualität der Evidenz erreicht.

In einem Review von Edwards & Stapley (Edwards und Stapley, 2010) wurde der Nutzen von Hydrogel am diabetischen Fußulcus geprüft. Primäre Endpunkte waren die Zeit bis zur vollständigen Wundheilung, Anzahl der abgeheilten Ulcera und die Reduktionsrate der Wundgröße und die Lebensqualität (Edwards und Stapley, 2010). In dem Review wurden die ermittelten Ergebnisdaten der Studien von Jensen et al. (Jensen et al., 1998), D'Hemecourt (d'Hemecourt et al., 1998) Vandeputte et al. (Vandeputte und Gryson, 1997) in einer Metaanalyse zusammengefasst.

Hier wurde ein statistisch signifikanter Vorteil (RR 1,84; 95%-KI 1,3 bis 2,61) der Behandlung mit Hydrogel gegenüber der Behandlung mit Mullkompressen (befeuchtet mit isotoner Kochsalzlösung, trocken oder in Kombination mit Iod-haltiger Creme) bezüglich des Endpunktes „komplette Wundheilung“ ermittelt (mittlere Qualität der Evidenz). Vor dem Hintergrund des möglichen schädlichen Einflusses der Spülung mit Chlorhexidinlösung, der verwendeten Iod-haltigen Creme und des Vergleichs mit teilweise trockenen Kompressen erfolgte für diese Leitlinie eine gesonderte Berechnung der Ergebnisdaten von Jensen et al. (Jensen et al., 1998) und D'Hemecourt (d'Hemecourt et al., 1998) (n = 169). Hier zeigt sich eine Überlegenheit von Hydrogel gegenüber befeuchteten Mullkompressen beim diabetischen Fußulcus (RR 1,83, 95 %-KI 1,19 bis 2,82). Die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu bewerten, da bei D'Hemecourt (d'Hemecourt et al., 1998) ein Anteil der Patient*innen (34 von 172) mit einem becaplerminhaltigen Gel behandelt wurde. Hinsichtlich der Auswirkungen auf die Lebensqualität konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

In einem Cochrane Review von Palfreyman et al. (Palfreyman et al., 2007) wurde der Nutzen von Hydrogel bei venösen Ulcera untersucht. Die Ergebnisse fließen in diese Leitlinie nicht ein, da in dem Review keine reinen Hydrogele untersucht wurden.

Aus den beiden Studien (Jensen et al., 1998, d'Hemecourt et al., 1998) lässt sich ein möglicher Nutzen von Hydrogel bei diabetischen Fußulcera ableiten. Zu bedenken ist jedoch die Inkonsistenz der Vergleichsinterventionen. Es ist möglich, dass der Nutzen von Hydrogel in der Begünstigung der körpereigenen Autolyse durch Rehydrierung liegt. Denkbar, aber noch nicht hinreichend untersucht, ist auch, dass dieser Effekt ebenso durch andere rückfeuchtende Interventionen erzielt werden kann. Aus diesem Grunde erfolgte hier die EGO Empfehlung zum möglichen Einsatz von Hydrogel bei diabetischen Ulcera, wenn Rehydrierung erforderlich ist (vgl. E 21).

Es ist wahrscheinlich, dass das Ergebnis auch auf UCV und UCA übertragbar ist. Da für diese jedoch keine Studien im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert werden konnten, die den für diese Leitlinie definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, erfolgt hier nur eine äquivalente GCP Empfehlung, die der Expertenmeinung des Konsensgremiums entspricht (vgl. E 22).

Sensibilisierungen bei Patient*innen mit UCV gegenüber Inhaltsstoffen von Hydrogelen (z. B. Konservierungsstoffe) finden sich häufig (8,3 % – 14 %) (Barbaud et al., 2009, Machet et al., 2004, Gallenkemper et al., 1998). Dies sollte bei der Indikation zur Anwendung von Hydrogelen beachtet werden.

Gründe für Rehydrierung (beziehungsweise physiologisch feucht halten) können freiliegende Strukturen (z. B. Sehnen oder Knochen/Gelenke) sowie schmerzhafte oder trockene Wunden (evtl. mit trockenen Belägen) sein. Sofern das schmerzhafte Verkleben des Materials (z. B. durch Austrocknung) ausgeschlossen ist, kann die Rehydrierung im Prinzip auch durch andere feuchte Materialien erreicht werden. Trockene Nekrosen sollen wegen der möglichen Entwicklung einer feuchten Gangrän nicht rehydriert werden (vgl. E 23).

Tabelle 34: GRADE Evidenzprofil Hydrogel 1

Author(s): Vandeputte JJ, Gryson L. Clinical trial on the control of diabetic foot infection by an immunomodulating hydrogel containing 65% glycerine. In Leaper DJ, Cherry GW, Dealey C, Lawrence C, Turner TD, editors. Proceedings of the 6th European Conference on Advances in Wound Management. London; Macmillan; 1996. pp. 50–3.
Date: 2010-04-22
Question: Should Hydrogel dressing vs dry gauze dressing irrigated with chlorhexidine be used for diabetic foot ulcers?
Settings:
Bibliography: Nelson EA, O'Meara S, Craig D, Iglesias C, Golder S, Dalton J, et al. A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling and treating infected diabetic foot ulcers. Health Technol Assess 2006;10(12).

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							Hydrogel dressing	dry gauze dressing irrigated with chlorhexidine	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete healing at 3 months (follow-up 3 months; (verified by photographic measure))												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/15 (93.3%)	5/14 (35.7%)	RR 2.61 (1.45 to 3.03) ²	575 more per 1000 (from 161 more to 725 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)		

¹ Randomisation: 2; Double blinding: 0; Reporting of withdrawals: 1; Allocation concealment: unclear. Randomisation. score: 0 or 1 or 2. One point was given if the study described using words such as random or randomisation. One extra point was given if the method of randomisation was described and was appropriate. One point was deducted if the method of randomisation was described and was considered to be inappropriate. Double-blinding. score: 0 or 1 or 2. One point was given if the study was described as double-blind. One extra point was given if the method of double-blinding was described and was appropriate. One point was taken away if the method of double-blinding was described and was inappropriate. Withdrawals. score: 0 or 1. One point was given if the number and reasons for withdrawals in each group were stated. Allocation concealment. score: A or B or C. A, Adequate: if adequate measures were taken to conceal allocation. B, Unclear: if report of allocation concealment was not reported or did not fit in category A or C. C, Inadequate: trials in which allocation concealment was inadequate.

² CI not reported and has been calculated independently

Tabelle 35: GRADE Evidenzprofil Hydrogel 2

Author(s): D'Hemecourt PA, Smiell JM, Karim MR. Sodium carboxymethyl cellulose aqueous-based gel vs becaplermin gel in patients with nonhealing lower extremity diabetic ulcers. *Wounds* 1998;10(3):69-75. Jensen JL, Seeley J, Gillin B. Diabetic foot ulcerations: a controlled, randomized comparison of two moist wound healing protocols: Carrasyn Hydrogel wound dressing and wet-to-moist saline gauze. *Advances in Wound Care* 1998;11(7):1-4. Vandeputte J, Gryson L. Diabetic foot infection controlled by immuno-modulating hydrogel containing 65% glycerine. Presentation of a clinical trial. 6th European Conference on Advances in Wound Management, Amsterdam/October 1996. London: MacmillanMagazines, 1997:50-3.

Date: 2010-04-27

Question: Should Hydrogel vs gauze/standard care or good wound care be used for debridement of diabetic foot ulcers?

Settings: Outpatients department

Bibliography: Edwards J. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003556. DOI: 10.1002/14651858.CD003556.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Hydrogel	gauze/standard care or good wound care	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of ulcers completely healed (follow-up mean 4 months)												
3	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	51/99 (51.5%)	28/99 (28.3%)	RR 1.84 (1.3 to 2.61)	238 more per 1000 (from 85 more to 455 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)		
Time to complete healing (days) (follow-up mean 20 weeks; measured with: days to complete healing; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious limitations ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	70	68	-	not pooled ³	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
% of reduction in wound size (follow-up 16 weeks; measured with: % of reduction in wound size ; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	14	17	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ⁵	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Number of complications/adverse event reported (follow-up mean 4 months)												
3	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	22/99 (22.2%)	36/99 (36.4%)	RR 0.60 (0.38 to 0.95) ⁶	145 fewer per 1000 (from 18 fewer to 225 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
Quality of life/increase in pain (follow-up 5 months)												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	serious ⁷	serious ⁸	none	11/70 (15.7%)	10/68 (14.7%)	RR 1.07 (0.49 to 2.35)	10 more per 1000 (from 75 fewer to 199 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		

¹ For one of the studies method of randomization was not reported and for the 2 smaller studies allocation concealment was unclear and outcome assessment not blind.

² For the smaller study method of randomization was not reported, allocation concealment was unclear and outcome assessment not blind.

³ SDs not reported. Means in the largest trial: Hydrogel: 98 days; gauze/gwc: 141 days.

⁴ Method of randomization not reported, allocation concealment unclear, outcome assessment not blind.

⁵ SDs not reported. Means: Hydrogel: 84.6; gauze/gwc: 46.1.

⁶ It was decided to pool these trials and although there was some evidence of heterogeneity (I² = 31%) a fixed effect model was applied. There was a RR of an adverse event of 0.60 (95% CI 0.38 to 0.95) showing a statistically significant difference in favour of hydrogel. If a random effects model is applied this difference was no longer statistically significant (RR 0.56, 95% CI 0.25 to 1.25).

⁷ Not clear how pain was measured.

⁸ Wide confidence interval

Tabelle 36: GRADE Evidenzprofil Hydrogel 3

Author(s): Ormiston MC, Seymour MTJ, Venn GE, Cohen RI, Fox JA. Controlled trial of Iodosorb in chronic venous ulcers. *British Medical Journal* 1985;291:308–10. Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *Journal of Wound Care* 2002;11(9):335–41.
Date: 2010-05-06
Question: Should Hydrogel vs low-adherent dressings be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography: Palfreyman SSJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hydrogel	Low-adherent dressings	Relative (95% CI)	Absolute		
Total number of ulcers healed (follow-up 12 weeks)												
2	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	30/68 (44.1%)	19/66 (28.8%)	RR 1.53 (0.96 to 2.42)	153 more per 1000 (from 12 fewer to 409 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		

¹ One quality item: Allocation concealment - 2 studies: 1xUnclear, 1xAdequate

² Wide confidence interval

1.5.1.10 Hydrogel Synthese 2022

Zu wirkstofffreiem Hydrogel wurde nur eine RCT (Humbert et al., 2014) identifiziert, die bis auf Adverse Events keine Endpunkte der Leitlinie berichtet. Hydrogel wurde mit Polyacrylat-Dauerbefeuchtung verglichen. Es zeigte sich kein Unterschied in der kleinen Studie (n=75) (RR 1,00 (95% KI 0,60-1,68)) (Westby et al., 2016). Eine RCT (Verdú-Soriano et al., 2022) verglich Hydrogel mit einem Pflanzenextrakt mit Hydrogel, schloss aber weniger als 100 TN mit Wunden der Leitlinie ein und wurde ausgeschlossen.

Seit der Erstfassung der Leitlinie führten mehrere systematische Übersichtsarbeiten eine Meta-Analyse zu Hydrogel im Vergleich zu Wundgaze bei DFU unter Einschluss der gleichen drei RCTs durch, die alle zu dem gleichen Ergebnis im Hinblick auf eine signifikant verbesserte Wundheilung durch Hydrogel kommen (Dumville et al., 2013c, Wu et al., 2015, Edwards und Stapley, 2010). Kleinere Unterschiede ergeben sich nur aufgrund verschiedener Methoden zur Meta-Analyse im aktuelleren Cochrane Review von Dumville (Dumville et al., 2013c).

Tabelle 37: GRADE - Hydrogel vs. „basic wound contact dressing“ bei DFU

Bibliographie (Systematische Reviews): (Dumville et al., 2013c)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Ander e Faktoren	Hydrogel	basic wound contact dressing	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Number of ulcers healed (Follow up: Bereich 16-20 Wochen bis)

3 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	51/99 (51.5%)	28/99 (28.3%)	RR 1.80 (1.27 bis 2.56)	226 mehr pro 1.000 (von 76 mehr bis 441 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT	CRITICAL
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---------------	---------------	--------------------------------	--	-----------------	----------

Adverse Events (Follow up: 16 Wochen)

2 ^c	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	Dumville sahen wegen unklarer Berichterstattung der AE von einer MA ab. Insgesamt zeigen beide Studien einen nicht sig. Vorteil für Hydrogel.			⊕⊕○ NIEDRIG	CRITICAL
----------------	---------------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	-------	---	--	--	----------------	----------

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

a. Vandeputte 1997; D'Hemencourt 1998; Jensen 1997

b. Dumville 2013: "Many of the risk of bias were unclear limiting judgements could be made"

c. Vandeputte 1997; D'Hemencourt 1998

d. Adverse Events unklar berichtet und vermutlich nicht vergleichbar erfasst

1.5.1.11 **Feuchte Bio-Cellulose Synthese 2022**

Es wurde eine Studie aus dem Jahr 2012 (Alvarez et al., 2012), die in zwei CSRs (Norman et al., 2018, Gethin et al., 2015) eingeschlossen ist, identifiziert. In der RCT von Alvarez (Alvarez et al., 2012) wurde feuchte Bio-Cellulose mit Fett-Gaze bei UCV über einen Zeitraum von 12 Wochen verglichen. Wesentliches Einschlusskriterium waren Wunden mit >50%-Belägen („non-viable yellow tissue“) auf der Wundfläche, ohne klinische Zeichen einer Infektion. Alle

TN erhielten wirkstofffreie Wundspülung und 4-Lagen-Kompression. Die Studie weist einen großen Verlust von TN auf und zeigt keine Überlegenheit für Biocellulose hinsichtlich der Endpunkte „Kompletter Wundverschluss“, „Schmerz“ oder „Wundflächenreduktion“. Hinsichtlich der Wundreinigung im Sinne der Leitlinie zeigt sich die Biocellulose in einem CSR (Gethin et al., 2015) als überlegen. Das Ergebnis basiert auf der RCT von Alvarez et al., wurde jedoch nicht berücksichtigt, da es sich nicht um einen Endpunkt der LL handelt. Die Alvarez RCT ist sehr klein (<50 TN) und kann daher für die Leitlinie nicht eingeschlossen werden. Weitere RCTs wurden nicht identifiziert.

Tabelle 38: GRADE - Feuchte Biocellulose vs. Fettgaze bei UCV mit >50% Belägen („non-viable yellow tissue“)

Bibliographie: RCT: Alvarez et al. (2012), Daten zum Teil aus CSR: Gethin et al. (2015)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Ander e Faktoren	feuchte Biocellulose	Fettgaze	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Wundflächenreduktion (Follow up: 12 Wochen; assessed with: digitale Planimetrie)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,b}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	Alvarez 2012 berichtet eine MW % Reduktion in der Fläche nach 12 Wochen IG: 74%, KG: 54% p = 0.32		⊕⊕○ ○ LOW	
---	---------------------------------	------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---	--	-----------------	--

Schmerz (Follow up: 12 Wochen; assessed with: 10-Punkte VAS)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,d}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	Zu einem Messzeitpunkt (Woche 7) signifikant weniger in IG, ansonsten keine Angaben.		⊕⊕○ ○ LOW	
---	---------------------------------	------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	--	--	-----------------	--

Kompletter Wundverschluss (Follow up: 12 Wochen; assessed with: 100% Epithel (per Fotografie))

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Anderere Faktoren	feuchte Biocellulose	Fettgaze	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		
1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{a,e}	Not schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	7/25 (28.0%)	7/23 (30.4%)	RR 0.92 (0.38 bis 2.22) ^e	24 weniger pro 1.000 (von 189 weniger bis 371 mehr)	⊕⊕○ ○ LOW	

KI: Konfidenzintervall; MD: Mean difference; RR: Relatives Risiko

- a. Randomisierung und Zuteilung nicht 100% ausreichend beschrieben, jedoch ist Blockrandomisierung und verschlossene Umschläge zur Zuteilung angegeben und Outcomeassessment verblindet (per digitale Fotografie durch Dermatologen), keine Verblindung der TN.
- b. PP-Analyse mit 28% und 35% TN Verlust in den Gruppen. Gründe unklar.
- c. Wenige TN, wahrsch. unterpowert
- d. Outcomeassessment nicht verblindet für VAS durch TN
- e. ITT-Analyse

1.5.2 Evidenz zur Wundreinigungswirkung verschiedener Verfahren

Die Wundreinigungswirkung ist kein Endpunkt der Leitlinie. Sie kann jedoch zur Auswahl und Abgrenzung verschiedener Verfahren, die zu diesem Zweck eingesetzt werden, für Nutzer*innen relevant sein. Hierbei ist zu beachten, dass die Messmethoden zur Einschätzung der Reinigungswirkung nicht ausreichend valide sind und sich viele Verfahren im Hinblick auf Wundreinigungsleistung gar nicht sinnvoll vergleichen lassen. So kann z.B. ein scharfes Débridement sehr schnell zur belagsfreien Wunde führen. In aktuellen Cochrane Reviews (McLain et al., 2021, Dumville et al., 2017), welche Verfahren untersuchen, die zur Wundreinigung eingesetzt werden, wird der Endpunkt gar nicht berücksichtigt.

Im Cochrane Review von Gethin (Gethin et al., 2015) wurden Verfahren untersucht, die neben der Wundheilung auch das Ziel der Wundreinigung (hier Débridement genannt) verfolgen. Untersucht wurden rückfeuchtende topische Produkte und Wundauflagen (z.B. Biozellulose, Hydrogel), enzymhaltige topische Anwendungen und medizinischer Honig im Vergleich miteinander und zu Wundgaze. Es wurden keine RCTs zu chirurgischen Débridements oder

anderen Reinigungsmethoden im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert. Die Autor*innen berichten von Hinweisen aus kleineren Einzelstudien (<100 TN), dass einzelne Anwendungen wie Honig, Hydrogel oder feuchte Biocellulose zu einer besseren Wundreinigung führen. Die Studien weisen jedoch alle ein erhebliches Risk of Bias auf und die Autor*innen schlussfolgern, dass es nicht möglich ist, eine Aussage zur optimalen Methode der Wundreinigung abzuleiten. Die Berichterstattung von Schmerzen und Nebenwirkungen war in den Studien unzureichend. Die aussagekräftigste Studie und größte (267 TN) RCT von Dumville (Dumville et al., 2009) zu sterilen Fliegenlarven bei UCV (in Gethin 2015 ausgeschlossen) zeigt bei hoher Qualität der Evidenz eine signifikant verbesserte Wundreinigung (siehe Kapitel „Fliegenlarven“). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass einzelne Verfahren durchaus eine Reinigungsleistung aufweisen. Inwiefern diese vorteilhafter sind als herkömmliche Verfahren (z.B. chirurgisches Débridement oder eine mechanische Wundreinigung), hängt von individuellen Faktoren, wie Schmerzempfindlichkeit oder Verfügbarkeit und Zumutbarkeit ab. Ein Zusammenhang zwischen Wundreinigung und Wundheilung konnte jedoch durch keine der in dieser Leitlinie untersuchten Einzelstudien und auch nicht im Cochrane Review (Gethin et al., 2015) nachgewiesen werden.

2 WUNDAUFLAGEN UND TOPISCHE ANWENDUNGEN

Evidenz zu Materialien der feuchten Wundbehandlung

Fragestellungen:

Welche Effekte haben verschiedene Verfahren zur topischen Wundbehandlung? Welche Effekte haben verschiedene Verfahren der topischen Wundbehandlung im Vergleich?

Welche Effekte haben Methoden der feuchten Wundbehandlung im Vergleich zu Verfahren trockener Wundbehandlung? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?

2.1 Schaumstoffe Synthese 2011

*Welchen Effekt haben Wundauflagen aus Schaumstoff auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keinen Wundauflagen aus Schaumstoff bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Tabelle 39: Schaumstoff

Evidenz	1 systematische Übersichtsarbeit Palfreyman et al. 2007 (Palfreyman et al., 2007) daraus 4 RCTs (Banerjee et al., 1997, Callam et al., 1992, Andersen et al., 2002, Weiss et al., 1996) 1 systematische Übersichtsarbeit Dumville et al. 2011 (Dumville Jo et al., 2013a) daraus 4 RCTs (Baker und Creevy, 1993, Foster et al., 1993, Foster et al., Foster et al., 1994, Mazzone und Blackman, Roberts et al., 2001, Clever und Dreyer, 1995)
Wirksamkeitsprinzip	Porenreiche Polyurethanschumstoffe: Saugen durch Kapillarkraft große Mengen an Wundexsudat auf, welches sie unter Druck auch wieder abgeben. Hydropolymere: Polyurethanschumstoffe, die unter Flüssigkeitsaufnahme expandieren und der Wunde entgegenquellen; je nach Zusätzen (z. B. Superabsorber aus Polyacrylat) Bindung des Exsudats in der Wundauflage möglich; wundseitig feinporig und geglättet, sodass ein Verkleben am Wundgrund verhindert wird;

Erhaltung eines feuchten Wundmilieus; wirken thermoisolierend bei freiem Gas- und Wasserdampfaustausch (Vasel-Biergans und Probst, 2010).

**Anwendungs-
hinweise**

Manche Produkte erfordern eine sekundäre Fixierung, andere sind selbsthaftend. Bei ungenügendem Exsudat kann der Schaumstoff die Wunde nicht feucht halten; bei sehr konsistentem Exsudat können die Poren des Schaumstoffes verstopfen und so die Funktionalität beeinträchtigen. Die Produkte werden sowohl als Abdeckung, wie auch als Wundfüller (ohne Folienzusatz) hergestellt. Für empfindliche Haut auch als sanft haftende Schaumstoffe erhältlich (z. B. auf Silikonbasis). Zu unterscheiden sind Schaumstoffe mit geglätteter Oberfläche von offenporigen Schaumstoffe (ungeglättet, Verkleben möglich).

Hintergrundtext:

In zwei, aus einer systematischen Übersichtsarbeit von Palfreyman et al. (Palfreyman et al., 2007) eingeschlossenen Studien (Banerjee et al., 1997, Callam et al., 1992), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,35; 95%-KI 0,93 bis 1,94) zwischen feinporigen Schaumstoffverbänden und Viskose-Gazen oder Paraffin-imprägnierten Fettgazen hinsichtlich der Wundheilung im Beobachtungs-zeitraum von drei Monaten bei Patient*innen mit UCV. Bei einer der beiden einbezogenen Studien ist die verdeckte Zuteilung unklar (Banerjee et al., 1997), ansonsten sind beide Studien von hoher Qualität. Auch im Vergleich von zwei Schaumstoffen miteinander konnte hinsichtlich der Wundheilung innerhalb eines Zeitraumes von 8 bis 16 Wochen kein Unterschied ermittelt werden (Palfreyman et al., 2007).

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Dumville et al. (Dumville Jo et al., 2013a) wurde der Nutzen von Schaumstoffverbänden hinsichtlich der Wundheilung bei Patient*innen mit diabetischen Fußulcera untersucht. Im Vergleich von Alginaten zu feinporigen Schaumstoffen konnte bei sehr geringer Patient*innenzahl (n=50) durch die Zusammenfassung von zwei Studien (Baker und Creevy, 1993, Foster et al.) kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (RR 1,50; 95%-KI 0,92 bis 2,44).

Ähnliche Ergebnisse wurden beim Vergleich feinporiger Schaumstoffe mit befeuchteten Kompressen (NaCl 0,9 %) ermittelt. Durch die Zusammenfassung der Ergebnisse von zwei Studien (Mazzone und Blackman, Roberts et al., 2001) mit insgesamt 49 Patient*innen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl abgeheilter Ulcera ermittelt werden.

Die Patient*innenzahl der eingeschlossenen Studien war durchgehend gering (zwischen 19 und 30 Patient*innen) und alle Studien waren hinsichtlich der Zuteilung und Verblindung von niedriger Qualität. In einer weiteren aus der Übersichtsarbeit eingeschlossenen RCT (Clever und Dreyer, 1995) wurde Schaumstoff mit Hydrokolloid an Patient*innen mit diabetischen Fußulcera verglichen. Alle in der Studie eingeschlossenen Patient*innen erhielten zusätzlich eine Standardbehandlung (Débridement, Druckentlastung, Wundreinigung mit Ringerlösung). In der Studie konnte zwischen den beiden Materialien kein Unterschied hinsichtlich der Wundheilung im Beobachtungszeitraum gezeigt werden (RR 0,875%; 95%-KI 0,61-1,26). Die Studie verzeichnet eine hohe Quote an „Studienabbrechern“ (15 %) und beschreibt die Methoden zu Randomisierung und Zuordnung unzureichend.

Tabelle 40: GRADE Evidenzprofil Schaumstoff 1

Author(s): Banerjee AK, Levy DW, Rawlinson D. Leg ulcers: A comparative study of Synthaderm and conventional dressings. *Care of the Elderly* 1997;3:123–5. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Brown D, Gibson B, Prescottt RJ, et al. Lothian and Forth valley leg ulcer healing trial: 2 Knitted viscose dressing versus a hydrocellular dressing in the treatment of chronic leg ulceration. *Phlebology* 1992;7:142–5.
Date: 2010-05-06
Question: Should Foam vs low adherent dressings be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography: Palfreyman SSJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Foam	Low adherent dressings	Relative (95% CI)	Absolute		
Total number of ulcers healed (follow-up 12-17 weeks)												
2	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	42/102 (41.2%)	31/101 (30.7%)	RR 1.35 (0.93 to 1.94)	107 more per 1000 (from 21 fewer to 289 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		-		

¹ One quality item: Allocation concealment - 2 studies: 1xUnclear, 1xAdequate

Tabelle 41: GRADE Evidenzprofil Schaumstoff 2

Author(s): Baker NR, Creevy J. A randomised comparative pilot study to evaluate Allevyn hydrocellular dressings and Sorbsan calcium-alginate dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. Unpublished 1993. Forster 1994; Foster AVM. Comparing dressings for diabetic foot ulcers - letter. *Journal of Wound Care* 1995;4(1):10. Foster AVM, Greenhill MT, Edmonds ME. A randomised comparative study to compare Allevyn hydrocellular dressings and Kaltostat calcium-sodium alginate dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. 2nd European Conference on Advances in Wound Management; 1992, 20-23 October; Harrogate, UK. 1993:77. Foster AVM, Greenhill MT, Edmonds ME. A randomised comparative study to compare Allevyn hydrocellular dressings and Kaltostat calcium-sodium alginate dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. 5th Annual Symposium on Advanced Wound Care; 1992, 23-25 April; New Orleans, Louisiana. 1992:146. Foster AVM, Greenhill MT, Edmonds ME. Comparing two dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care* 1994;3(5):224–8.
Date: 2011-12-06
Question: Should Foam dressing vs alginate dressing be used in diabetic foot ulcers?
Settings:
Bibliography: Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD009111. DOI: 10.1002/14651858.CD009111.pub2.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Foam dressing	Alginate dressing	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of ulcers healed (follow-up 8-12 weeks)												
2	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	18/25 (72%)	12/25 (48%)	RR 1.50 (0.92 to 2.44)	240 more per 1000 (from 38 fewer to 691 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

¹ Randomisation sequence generation unclear (1 study); unclear allocation concealment, blinding of participants and assessors, other bias (both studies)

² Few patients and low number of events

Tabelle 42: GRADE Evidenzprofil Schaumstoff 3

Author(s): Mazzone T, Blackman JD. Evaluation of a new loaded foam membrane on the healing rate of diabetic foot ulcers. 1st Joint Meeting of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society. Amsterdam, The Netherlands, 1993. Roberts GH, Hammad LH, Haggan G, Baker N, Sandeman D, Mani R, et al. Hydrocellular against non-adherent dressings to treat diabetic foot ulcers. A randomised controlled study. 11th ETRS Annual Conference. 2001.
Date: 2011-12-06
Question: Should Foam dressing vs basic wound contact dressing be used in diabetic foot ulcers?
Settings:
Bibliography: Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD009111. DOI: 10.1002/14651858.CD009111.pub2.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Foam dressing	Basic wound contact dressing	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of ulcers healed (follow-up 8-13 weeks)												
2	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	13/25 (52%)	6/24 (25%)	RR 2.03 (0.91 to 4.55)	257 more per 1000 (from 22 fewer to 888 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

¹ Both studies: 'unclear' for all aspects of the Cochrane risk of bias tool
² Few patients and low number of events

Tabelle 43: GRADE Evidenzprofil Schaumstoff 4

Author(s): Clever HU, Dreyer M. Comparing two wound dressings for the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. 5th European conference on advances in wound management; Harrogate, UK1995. p. 201-3.
Date: 2011-12-06
Question: Should Foam dressing vs hydrocolloid dressing be used in diabetic foot ulcers?
Settings:
Bibliography: Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD009111. DOI: 10.1002/14651858.CD009111.pub2.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Foam dressing	Hydrocolloid dressing	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of ulcers healed (follow-up 16 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	14/20 (70%)	16/20 (80%)	RR 0.875 (0.61 to 1.26)	100 fewer per 1000 (from 312 fewer to 208 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

¹ Randomisation sequence generation unclear; unclear allocation concealment, blinding of participants not reported; 15% loss to follow up
² small number of participants

2.2 Schaumstoffverbände Synthese 2022

Die Wirksamkeit von Schaumstoffverbänden wurde in mehreren aktualisierten CSRs bei UCV (Norman et al., 2018, Dumville Jo et al., 2013), DFU (Dumville et al., 2013a) und in einem Cochrane Overview (Wu et al., 2015) untersucht, in denen keine nach 2011 publizierten Studien eingeschlossen wurden. Ergänzend wurde eine Pilot-RCT (Zhang und Xing, 2014) identifiziert, in der ein leichter Schaumstoffwundverband mit Vaseline-Gaze über einen Zeitraum von 12 Wochen bei DFU verglichen wurde.

Schaumstoffwundverband im Vergleich mit Fettgaze

DFU: Für den Vergleich von Schaumstoffwundverband mit Fettgaze bei DFU konnten zwei Studien (Mazzone 1993, Roberts 2001), die in einem CSR (Dumville et al., 2013a) in einer Meta-Analyse zusammengefasst wurden, herangezogen werden. Die 2014 publizierte RCT

von Zhang et al. (Zhang und Xing, 2014) enthält wenige Teilnehmende (n=50), ist klinisch in Bezug auf Patient*innen und Interventionen annähernd mit jenen des CSR vergleichbar und wurde mit diesen in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Alle Wunden wurden zuvor debridiert. Innerhalb von 8-17 Wochen zeigt sich kein Unterschied bezüglich der Endpunkte „Abheilung“ oder „Schmerzfreiheit“ (siehe GRADE Tabelle 44). Zu Schmerzen liegen nur Daten aus Zangh et al. 2014 (Zhang und Xing, 2014) vor. Der Erfassungszeitraum ist allerdings unklar und bezieht sich vermutlich auf das letzte Screening nach 17 Wochen Beobachtung.

UCV, UCA: Keine aktuellen RCTs identifiziert. Im Cochrane Review von Norman wurde nur eine RCT von Callam (1992) identifiziert, die bereits in LL 2012 inkludiert war. Zur UCA wurde keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert (Broderick et al., 2020).

Tabelle 44: GRADE - Schaumstoff vs. Fettgaze bei DFU

Bibliographie: Dumville Jo et al. (2013a), Zhang und Xing (2014)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Schaumstoffverband	Fettgaze	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss nach 8-17 Wochen

3 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend ^c	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^d	keine	31/49 (63.3%)	22/50 (44.0%)	RR 1.33 (0.95 bis 1.88)	145 mehr pro 1.000 (von 22 weniger bis 387 mehr)	⊕⊕○ LOW	KRITISCH
----------------	---------------------------------	----------------------------	----------------------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	---------------	--------------------------------	---	---------	----------

Schmerzfreiheit (Follow up: 17 Wochen; assessed with: McGill Pain Questionnaire dichotomisiert "no pain at screening")

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Schaumstoffwundverband	Fettgaze	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		
1 ^e	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^d	keine	18/24 (75.0%)	16/26 (61.5%)	RR 1.22 (0.83 bis 1.79)	135 mehr pro 105 weniger bis 486 mehr	⊕⊕○ ○ LOW	KRITISCH

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

a. Zhang 2014; Roberts 2001; Mazzone 1993

b. Randomisierung und Outcomeverblindung in allen Studien unklar. Klinische Heterogenität möglich: Reinigungsmethoden zum Teil variabel, Debridement und Druckentlastung zum Teil nicht beschrieben

c. I2 0%

d. Wenig Teilnehmer*innen, weiter KI

e. Zhang 2014

f. Randomisierung und Outcomeverblindung unklar. Messzeitpunkt unklar.

Schaumstoffwundverband im Vergleich mit anderen wirkstofffreien Wundabdeckungen

Schaumstoffverbände wurden im direkten Vergleich mit Alginaten und Matrix-Hydrokolloidverbänden verglichen (siehe Synthese 2011). Innerhalb der Produktgruppe der wirkstofffreien Wundauflagen wurde eine RCT identifiziert, in der Schaumstoff mit Hydrokolloid bei UCV verglichen wurde.

DFU, UCA: Keine aktuellen RCTs identifiziert.

UCV: Zum Vergleich von Schaumstoffwundverband mit anderen Verbänden wurden keine weiteren Studien ermittelt. Schaumstoffwundverband im Vergleich zu Fettgaze wurde in der LL-Version 2012 im Rahmen eines inzwischen zurückgezogenen Cochrane Reviews (Palfreyman et al., 2007) untersucht. In einem aktuellen CSR von Norman wurde zu diesem Vergleich nur noch eine RCT (Callam et al., 1992) davon berücksichtigt. Die Richtung des nicht signifikanten Ergebnisses ist gleich (RR 1,35 (95%KI 0,89-2,05)), die Qualität der Evidenz jedoch deutlich niedriger (geringe Qualität der Evidenz) eingeschätzt. Der Vergleich Hydrokolloid vs. Schaumstoffwundverband wurde in einem aktuellen Cochrane Review untersucht (Norman et al., 2018). Es wurden keine Unterschiede in der Abheilung beobachtet (siehe Kapitel „Hydrokolloid“ 2.4).

2.3 Hydrokolloid Synthese 2011

*Welchen Effekt haben Hydrokolloide auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keinen Hydrokolloiden bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Rüttermann M., Becher K.

Tabelle 45: Hydrokolloid

Evidenz	<p>1 systematische Übersichtsarbeit von Palfreyman et al. 2007 (Palfreyman et al., 2007)</p> <p>daraus</p> <p>8 RCTs (Hydrokolloid vs. Low adherent Dressings) (Arnold et al., 1994, Backhouse et al., 1987, Blair et al., 1988, Hansson, 1998, Meridith und Gray, 1988, Moffatt et al., 1992, Nelson et al., 1995, Smith et al., 1992)</p> <p>2 RCTs (Hydrokolloid vs. Alginat) (Scurr et al., 1994, Smith, 1994)</p> <p>4 RCTs (Hydrokolloid vs. Schaumstoff) (Banks et al., 1996, Bowszyc et al., 1995, Charles et al., 2002, Zuccarelli, 1992)</p> <p>2 RCTs (Hydrokolloid vs. Hydrokolloid) (Limova und Troyer-Caudle, 2002, Veraart et al., 1994)</p> <p>1 systematische Übersichtsarbeit von Dumville et al. 2011 (Dumville Jo et al., 2013a)</p> <p>daraus</p> <p>1 RCT (Hydrokolloid vs. Schaumstoff) (Clever und Dreyer, 1995)</p>
Wirksamkeitsprinzip	<p>Physikalische Eigenschaften: Geringe Wasserdampf- und Sauerstoffdurchlässigkeit. Geringe Exsudataufnahme- und Rückhaltefähigkeit. Quellung des Materials (Cave: Verwechslung mit Eiter möglich). Undurchlässig für Schmutz und Bakterien. Abhängig vom Produkt unterschiedlich gute Hafteigenschaften/Entfernbarkeit. Erhaltung des physiologisch feuchten Wundmilieus, dadurch Förderung der körpereigenen Autolyse.</p>
Anwendungshinweise	<p>Haftet schlecht auf feuchter Haut. Risiko für Hautirritationen und Allergien (Reich-Schupke et al., 2010). Keine sekundäre Fixierung notwendig. Wegen geringer Sauerstoffdurchlässigkeit sicherheitshalber nicht bei infizierten bzw. infektgefährdeten Wunden oder Mykosen einzusetzen. Anwendungshinweise der Hersteller*innen sind zu beachten.</p>

Hintergrundtext:

In einem Cochrane Review von Palfreyman (Palfreyman et al., 2007) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Hydrokolloiden und Gazen oder Kompressen, Alginaten, Schaumstoffen oder Hydrokolloiden unterschiedlicher Hersteller hinsichtlich der Wundheilung. Anzumerken ist, dass bei allen verglichenen Wundaufgaben Kompression angewandt wurde, da es sich ausschließlich um periphere venöse Ulcera handelte.

Beim Vergleich Hydrokolloide mit Gazen oder Kompressen liegt bei den acht angeführten Studien (Arnold et al., 1994, Backhouse et al., 1987, Blair et al., 1988, Hansson, 1998, Meridith und Gray, 1988, Moffatt et al., 1992, Nelson et al., 1995, Smith et al., 1992) eine unklare Geheimhaltung der Zuweisung vor (RR 1,09; 95%-KI 0,89 bis 1,34).

Hinsichtlich des Vergleichs Hydrokolloide mit Alginaten ergeben sich für die zwei vorhandenen Vergleichsstudien (Scurr et al., 1994, Smith, 1994) entgegengesetzte Ergebnisse. Das Konfidenzintervall ist sehr weit (RR 0,72; 95%-KI 0,15 bis 3,42) und die Geheimhaltung bei der Zuweisung ist bei beiden Studien unklar.

Beim Vergleich mit Schaumstoff liegt bei den vier angeführten Studien (Banks et al., 1996, Bowszyc et al., 1995, Charles et al., 2002, Zuccarelli, 1992) eine unklare Geheimhaltung der Zuweisung vor, bei ansonsten moderater Qualität der Evidenz (RR 0,98; 95%-KI 0,79 bis 1,22). Eine weitere Studie (Clever und Dreyer, 1995) ist im Kapitel Schaumstoffe (vgl. Kapitel 2.1) beschrieben und zeigt ebenfalls kein signifikantes Ergebnis.

Beide Studien, die Hydrokolloide unterschiedlicher Hersteller hinsichtlich der Wundheilung vergleichen, haben eine unklare Geheimhaltung der Zuweisung und ein weites Konfidenzintervall (Ergebnis kompletter Wundverschluss des größeren RCT: RR 1,20; 95%-KI 0,69 bis 2,07) (Limova und Troyer-Caudle, 2002, Veraart et al., 1994).

Insgesamt konnten durchgehend keine signifikanten Studienergebnisse zum Nutzen oder Schaden von Hydrokolloid ermittelt werden. Der Einsatz von Hydrokolloid erfolgt daher je nach Erfordernissen der Wundsituation, den Zielen der Patient*innen und anhand der physikalischen Möglichkeiten sowie den Grenzen des verwendeten Materials.

Tabelle 46: GRADE Evidenzprofil Hydrokolloid 1

Author(s): Arnold TE, Stanley JC, Fellows EP, Moncada GA, Allen R, Hutchinson JJ, et al. Prospective, multicenter study of managing lower extremity venous ulcers. *Annals of Vascular Surgery* 1994;8: 356–62. Backhouse CM, Blair SD, Savage AP, Walton J, McCollum CN. Controlled trial of occlusive dressings in healing chronic venous ulcers. *British Journal of Surgery* 1987;74:626–7. Blair SD, Backhouse CM, Wright DDI, Riddle E, McCollum CN. Do dressings influence the healing of chronic venous ulcers? *Phlebology* 1988;3:129–34. Hansson C, The Cadexomer Iodine Study Group. The effect of cadexomer iodine paste in the treatment of venous leg ulcers compared with hydrocolloid dressing and paraffin gauze dressing. *International Journal of Dermatology* 1998;37:390–6. Meridith K, Gray E. Dressed to heal. *Journal of District Nursing* 1988;7:8–10. Moffatt CJ, Oldroyd MI, Dickson D. A trial of a hydrocolloid dressing in the management of indolent ulceration. *Journal of Wound Care* 1992;1(3):20–22. Nelson EA, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B, Dale JJ. A randomised trial of knitted viscose dressing in the treatment of chronic venous ulceration. *Phlebology* 1995;supp:915–6. Smith JM, Dore CJ, Charlett A, Lewis JD. A randomized trial of biofilm dressing for venous leg ulcers. *Phlebology* 1992;7:108–13.

Date: 2010-05-06

Question: Should Hydrocolloid vs low adherent dressings be used for venous leg ulcers?

Settings:

Bibliography: Palfreyman SSJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2.

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hydrocolloid	Low adherent dressings	Relative (95% CI)	Absolute		
Total number of ulcers healed (follow-up 6-24 weeks)												
8	randomised trials	serious ¹	serious ²	no serious indirectness	no serious imprecision	none	190/397 (47.9%)	170/395 (43%)	RR 1.09 (0.89 to 1.34)	39 more per 1000 (from 47 fewer to 146 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
							0%					

¹ One quality item: Allocation concealment - 8 studies: 6xUnclear, 2xAdequate

² Wide range of RRs

Tabelle 47: GRADE Evidenzprofil Hydrokolloid 2

Author(s): Scurr JH, Wilson LA, Coleridge-Smith PD. A comparison of calcium alginate and hydrocolloid dressings in the management of chronic venous ulcers. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice* 1994;6:1–8. Smith BA. The dressing makes the difference. *Trial of two modern dressings on venous ulcers. Professional Nurse* 1994;9:348–52.

Date: 2010-05-06

Question: Should Hydrocolloid vs alginate be used for venous leg ulcers?

Settings:

Bibliography: Palfreyman SSJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2. Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2.

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hydrocolloid	Alginate	Relative (95% CI)	Absolute		
Total number of ulcers healed (follow-up 6 weeks)												
2	randomised trials	serious ¹	serious ²	no serious indirectness	serious ³	none	6/42 (14.3%)	8/38 (21.1%)	RR 0.72 (0.15 to 3.42)	59 fewer per 1000 (from 179 fewer to 509 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
							0%					

¹ One quality item: Allocation concealment - 2 studies: 2xUnclear

² The 2 trials show opposite results

³ Wide confidence interval

Tabelle 48: GRADE Evidenzprofil Hydrokolloid 3

Author(s): Banks V, Hagelstein S, Bale S, Harding KG. A comparison of a new polyurethane dressing versus a hydrocellular dressing in the treatment of moderate to heavily exuding wounds. *Symposium on Advanced Wound Care and Medical Research Forum on Wound Repair*. 1996: 113. Bowszyc J, Bowszyc DM, Kazmierowski M, Amer B, Garbowska T, Harding E. Comparison of two dressings in the treatment of venous leg ulcers. *Journal of Wound Care* 1995;4:106–10. Charles H, Callicott C, Mathurin D, Ballard K, Hart J. Randomised, comparative study of three primary dressings for the treatment of venous ulcers. *British Journal of Community Nursing* 2002;7(6 Supp): 48–54. Zuccarelli F. A study to evaluate and compare the performance of a hydrocellular dressing with a hydrocolloid dressing in the treatment of venous leg ulcers. *Proceedings of the 2nd European Conference on Advances in Wound Management*. London: MacMillan Magazines, 1992:98.

Date: 2010-05-06

Question: Should Hydrocolloid vs foam be used for venous leg ulcers?

Settings:

Bibliography: Palfreyman SSJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2.

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hydrocolloid	Foam	Relative (95% CI)	Absolute		
Total number of ulcers healed (follow-up 12-13 weeks)												
4	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	85/171 (49.7%)	69/140 (49.3%)	RR 0.98 (0.79 to 1.22)	10 fewer per 1000 (from 103 fewer to 108 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
							0%					

¹ One quality item: Allocation concealment - 4 studies: 4xUnclear

Tabelle 49: GRADE Evidenzprofil Hydrokolloid 4

Author(s): Limova M, Troyer CJ. Controlled, randomized clinical trial of 2 hydrocolloid dressings in the management of venous insufficiency ulcers. *Journal of Vascular Nursing* 2002;20(1):22–32.
 Veraart JCJM, Neumann HAM, Hulsmans RFHJ, van den Broek MBJ. [A comparative study on the characteristics of Comfeel Extra Absorbing Dressing in terms of healing, effects on per ulcer skin, and patient comfort in care of leg ulcers]. *Proceedings of the 4th Meeting of the European Tissue Repair Society*. 1994.
Date: 2010-05-06
Question: Should Hydrocolloid vs hydrocolloid be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography: Palfreyman SSJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hydrocolloid	Hydrocolloid	Relative (95% CI)	Absolute		
Total number of ulcers healed (follow-up 8 weeks)												
2	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	22/36 (61.1%)	12/33 (36.4%)	not pooled	not pooled	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%	not pooled	not pooled		

¹ One quality item: Allocation concealment - 2 studies: 2xUnclear

² Wide confidence intervals

2.4 Hydrokolloid Synthese 2022

Die Wirksamkeit von Hydrokolloidverbänden wurde in mehreren aktualisierten CSRs bei UCV (Norman et al., 2018), DFU (Dumville Jo et al., 2013) und in einem Cochrane Overview zu DFU (Wu et al., 2015) untersucht. Das 2011 zitierte Cochrane Review von Palfreyman wurde inzwischen zurückgezogen.

Hydrokolloidverband im Vergleich mit Fettgaze

DFU, UCV, UCA: Keine aktuellen RCTs identifiziert (Dumville Jo et al., 2013, Broderick et al., 2020).

Hydrokolloidverband im Vergleich mit anderen wirkstofffreien Wundabdeckungen

DFU; UCA: Keine aktuellen RCTs identifiziert.

UCV: Hydrokolloidverband wurde nur im Vergleich mit Schaumstoffverbänden bei UCV untersucht. In einem aktuellen CSR (Norman et al., 2018) wurden in einer Meta-Analyse 6 RCTs (n=458 TN) zu Hydrokolloiden im Vergleich mit Schaumstoffverbänden unabhängig von der Beobachtungszeit zum Endpunkt „Wundheilung“ zusammengefasst, ohne einen Effekt festzustellen (moderate Qualität der Evidenz). Andere für die Leitlinie relevante Endpunkte wurden in dem Review nicht untersucht. Die dort eingeschlossenen Studien sind zum Teil in Synthese 2011 enthalten. Eine der dort eingeschlossenen RCTs (Sopata et al., 2016) datiert aus dem Jahr 2016. Hier (TN n=50) wurde Schaumstoffwundverband mit Hydrokolloidverband nach einer 4-wöchigen Vorbehandlung mit Octenidin-Dihydrochlorid, Gaze und Saugkompressen verglichen. Beide Gruppen erhielten 2-Lagenkompression und alle 2-4 Tage einen Verbandwechsel mit je einer NaCl 0,9%-Spülung sowie einen 15-minütigen Octenidin-

Umschlag. Es zeigt sich kein Unterschied hinsichtlich des Endpunkts „Abheilung“ (Follow-up 8-37 Wochen). Ein in der Studie berechneter Heilungsfaktor (Fläche in cm²/Heilungstage) ist unzureichend berichtet und zeigte laut Autor*innen bei den abgeheilten Wunden keinen signifikanten Unterschied (p=0,63). Norman et al (2018) führten noch eine weitere Meta-Analyse durch, bei der Hydrokolloid mit einer Vielzahl von nicht anhaftenden Wundauflagen verglichen wurde. Auch hier zeigte sich kein Unterschied. Die Meta-Analyse weist eine hohe Heterogenität auf (69%) und wird hier nicht eingehender erläutert.

Tabelle 50: GRADE - Hydrokolloid vs. Schaumstoff bei UCV

Bibliographie: RCT: Sopata 2016; Bowszyc 1995, Charles 2002, Norkus 2005, Thomas 1997, Zuccarelli 1992. Daten aus: Norman et al. (2018)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Hydrokolloid	Schaumstoffwundverband	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss unabhängig vom Follow up (4 Wochen-12 Monate)

6	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend ^c	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	114/215 (53.0%)	122/243 (50.2%)	RR 0.92 (0.77 bis 1.08)	40 weniger pro 1.000 (von 115 weniger bis 40 mehr)	⊕⊕⊕ ○ MODERATE	KRITISCH
---	---------------------------------	----------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	--	----------------------	----------

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

a. Randomisierung in den meisten RCTs unklar, Outcome Verblindung in keiner RCT beschrieben. Referenzen siehe Norman et al. 2018

c. I²=0%

2.5 Mikrofaser/Hydrofaser Synthese 2011

*Welchen Effekt haben Wundauflagen aus Mikrofaser/Hydrofaser auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keinen Wundauflagen aus Mikrofaser/Hydrofaser bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Rüttermann M., Burckhardt M.

Tabelle 51: Hydro/Mikrofaser

Evidenz	1 RCT Jeffcoate et al. 2009 (Jeffcoate et al., 2009) 1 RCT Piaggese et al. 2001 (Piaggese et al., 2001) 1 RCT Jude et al. 2005 (Jude et al., 2005)
Wirksamkeitsprinzip	Hydrofasern können ein Vielfaches ihres Gewichtes an Exsudat aufnehmen. Es folgt eine Gelbildung, welche für ein feuchtes Wundmilieu sorgt. Sehr hohe Saugkapazität und Speicherung des Exsudates in vertikaler Richtung. Erst bei vollständiger Sättigung erfolgt die Ausbreitung in horizontaler Richtung.
Anwendungshinweise	Schutz des Wundrandes vor Mazeration. Gefahr des Austrocknens der Wunde durch die extreme Saugkraft. Sekundärverband ist nichtwendig.

Hintergrundtext:

Im RCT von Jeffcoate et al. (Jeffcoate et al., 2009) wurde Mikro-/Hydrofaser im Vergleich zu PVP-Iod-Gaze und imprägnierter wirkstoffloser Gaze untersucht. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Heilung von diabetischen Fußulcera innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 24 Wochen gezeigt werden (RR 1,06; 95%-KI 0,819 bis 1,375). Auch hinsichtlich der Endpunkte Infektion (RR 1,06; 95%-KI 0,87 bis 1,3) und Amputation (RR 1,89; 95%-KI 0,42 bis 8,74) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Gaze und Mikro-/Hydrofaser ermittelt werden.

Hinsichtlich des Endpunktes Schmerz sind die Ergebnisse (gemessen mit 100mm visueller Analogskala) zu heterogen, um daraus eine Empfehlung abzuleiten. Die Autor*innen beschreiben im Mittel signifikant höhere Schmerzmessungen in der Hydrofaser-Gruppe nach der zweiten Woche (MD 27,53; 95%-KI 8,9 bis 46,16). Im Verlauf der weiteren Wochen sind die Unterschiede nicht signifikant, teilweise auch gegensätzlich (höhere Schmerzmessungen

in der Gaze-Gruppe). Hinsichtlich der Kosten unterscheiden sich laut den Autor*innen der Studie nur die Anschaffungskosten (vgl. 2.17.3). Bei der Berücksichtigung der Kosten unterscheidet sich einzig signifikant der Anschaffungspreis zwischen den Gruppen (Aquacel > N-A > Inadine), der sich aber aufgrund ähnlicher Frequenzen in den Verbandwechseln nicht relativiert (vgl. Kap. 2.17.3).

Abgesehen von der Tatsache, dass einige der an der Untersuchung beteiligten Pflegekräfte nicht verblindet waren, ist die Studie von hoher Qualität und Aussagekraft.

Im Gegensatz hierzu findet sich im RCT von Piaggese et al. (Piaggese et al., 2001) eine signifikante Verkürzung der Wundheilung bei den diabetischen Ulcera der Patient*innen, die mit Microfaserverbänden behandelt wurden im Vergleich zu den Patient*innen, die zweimal täglich mit Kochsalzlösung angefeuchteten Kompressen verbunden wurden. Die Autor*innen berichten von einer mittleren Heilungszeit von 127 ± 46 Tagen in der Hydrofasergruppe und 234 ± 61 Tagen in der Kontrollgruppe ($p=0,001$). Diese Studie ist von sehr niedriger Qualität hinsichtlich der geringen Patient*innenzahl und Datenanalyse (24 Patient*innen randomisiert aber nur 20 analysiert) sowie der unklaren Zuordnung und Verblindung der Teilnehmenden (es erfolgte nur eine verblindete Auswertung nach acht Wochen). Die Studie ist daher von geringer Aussagekraft.

In einer weiteren Studie von Jude et al. (Jude et al., 2005) wurde eine silberhaltige Mikro-/Hydrofaser mit Alginat (ohne Silber) verglichen. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Wundheilung nach acht Wochen beim diabetischen Fußulcus (RR 0,88; 95%-KI 0,72 bis 1,09).

Zusammenfassend konnten keine konklusiven Studienergebnisse zum Nutzen oder Schaden von Mikrofaser/Hydrofaser ermittelt werden. Signifikante Ergebnisse fanden sich nur bei einer Studie mit sehr niedriger Qualität und diese waren widersprüchlich zum Ergebnis der qualitativ besseren Studie. Der Einsatz von Mikrofaser/Hydrofaser erfolgt daher je nach Erfordernissen der Wundsituation, den Zielen der Patient*innen und anhand der physikalischen Möglichkeiten sowie den Grenzen des verwendeten Materials.

Tabelle 52: GRADE Evidenzprofil Mikro/Hydrofaser 1

Author(s): Jeffcoate WJ, Price PE, Phillips CJ, Game FL, Mudge E, Davies S, et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. *Health Technol Assess* 2009;13(54).
Date: 2010-05-26
Question: Should Aquacel dressings (Aquacel®) vs non-adhesive dressings (N-A®) be used for diabetic foot ulcers?
Settings: outpatients
Bibliography:

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aquacel dressings (Aquacel®)	Non-adhesive dressings (N-A®)	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of ulcers healed at 24 weeks												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	46/73 (63%)	41/69 (59.4%)	RR 1.06 (0.819 to 1.375) ²	36 more per 1000 (from 108 fewer to 223 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		-		
Costs (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ³	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Cases of infection												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	54/73 (74%)	48/69 (69.6%)	RR 1.06 (0.87 to 1.3) ⁴	42 more per 1000 (from 90 fewer to 209 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		-		
Number of amputations												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/73 (5.5%)	2/69 (2.9%)	RR 1.89 (0.42 to 8.74) ⁴	26 more per 1000 (from 17 fewer to 224 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		-		
Change in pain intensity between visits 1 and 2 (follow-up 2 weeks; measured with: 100 mm visual analogue scale; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	31	28	-	MD 27.53 higher (8.9 to 46.16 higher) ⁵	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Presence of pain in wound region (follow-up 12 weeks; assessed with: 100 mm visual analogue scale)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10/53 (18.9%)	11/51 (21.6%)	RR 0.87 (0.41 to 1.88)	28 fewer per 1000 (from 127 fewer to 190 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Presence of pain in wound region (follow-up 18 weeks; assessed with: 100 mm visual analogue scale)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3/35 (8.6%)	8/31 (25.8%)	RR 0.33 (0.10 to 1.14)	173 fewer per 1000 (from 232 fewer to 36 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Presence of pain in wound region (follow-up 24 weeks; assessed with: 100 mm visual analogue scale)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3/35 (8.6%)	8/31 (25.8%)	RR 0.69 (0.22 to 2.18)	80 fewer per 1000 (from 201 fewer to 305 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

¹ Adequate sequence generation and concealment, blind observers and outcome assessors but some research nurses not blinded, drop out rate described and acceptable, IT analysis used and noted below, and baseline characteristics comparable.
² CI has been calculated as not reported by study authors. Analysed on the intention to treat, the overall healing rates for the three dressings were: Inadine 44%, Aquacel 45% and N-A 39%. These differences were not statistically significant (p. 19). Calculated RR and CIs for ITT: Inadine Vs N-A - RR 1.149 (0.837-1.581), Aquacel Vs N-A - RR 1.155 (0.838-1.592).
³ The only statistically significant difference found in the health economic analysis was the cost associated with the provision of dressings (mean cost per patient: N-A £14.85, Inadine £17.48, Aquacel £43.60). The higher cost of Aquacel was not offset by the fewer dressings required.
⁴ RR and CI has been calculated as not reported by study authors.
⁵ MD and CIs not reported and have been calculated separately. There was a statistically significant difference between groups in this change: Inadine and Aquacel were both associated with a mean increase in reported pain between baseline and visit 2, while for N-A there was a mean reduction - although the large standard deviations should be noted. Post hoc between-group analysis using Dunnett's T3 (assuming unequal variance) indicates that this result is accounted for by differences between Aquacel and N-A (p = 0.016).

Tabelle 53: GRADE Evidenzprofil Hydrofaser 2

Author(s): Piaggiesi A, Baccetti F, Rizzo L, Romanelli M, Navalesi R, Benzi L. Sodium carboxyl-methyl-cellulose dressings in the management of deep ulcerations of diabetic foot. *Diabet Med* 2001; 18: 320-324.
Date: 2010-07-05
Question: Should hydrofibre carboxymethyl cellulose dressing vs saline-moistened gauze be used for foot ulcers?
Settings:
Bibliography: Hincliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Game FL, Hartemann-Heurtier A, Löndahl M, Price PE, van Houtum WH, Jeffcoate WJ. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S119-44.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hydrofibre carboxymethyl cellulose dressing	Saline-moistened gauze	Relative (95% CI)	Absolute		
days to healing (follow-up 8 weeks; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	10	10	-	MD 107 higher (0 to 0 higher) ³	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

¹ Study quality was 3/9 (Unclear allocation concealment, no blinding of patients, doctors and nurses. 24 patients randomised but only 20 analysed, no ITT-analysis)
² Large CI.
³ 127 (SD 46) days to healing for intervention p<0.001)

Tabelle 54: GRADE Evidenzprofil Hydrofaser 3

Author(s): Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischemic diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2007;24:280-8.
Date: 2011-12-07
Question: Should Silver dressings be used for diabetic foot ulcers?
Settings:
Bibliography: Carter MJ, Tingley-Kelley K, Warriner RA. Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Oct;63(4):668-79. Epub 2010 May 14.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Silver dressings	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound healing (follow-up 8 weeks)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	21/67 (31.3%)	15/67 (22.4%)	RR 0.88 (0.72 to 1.09)	27 fewer per 1000 (from 63 fewer to 20 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Wound size reduction (follow-up 8 weeks; measured with: %; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	67	67	-	SMD 0.05 lower (0.39 lower to 0.29 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ Quality was rated by the review authors using the methods described by Harbour and Miller et al. 2001. Total score 22 ("++").

² Few patients and low number of events.

2.6 Mikrofaser/Hydrofaser Synthese 2022

Hydrofaserverbände wurden in mehreren aktualisierten CSRs bei UCV (Norman et al., 2018), DFU (Dumville Jo et al., 2013) und in einem Cochrane Overview zu DFU (Wu et al., 2015) untersucht. Hierbei wurde nur eine RCT eingeschlossen, in der Hydrofaser mit einer asiatischen topischen Anwendung (nicht im Einschlussgebiet der Leitlinie) verglichen wurde.

Mikrofaser/Hydrofaser im Vergleich mit Schaumstoffwundverbänden und Standardwundverbänden

DFU, UCA: Keine aktuellen RCTs identifiziert.

Eine in einem CSR eingeschlossene RCT (Kelechi et al., 2012) untersuchte eine spezielle Nanofaser („pG1cNAc“ TalyMed Marine Polymer Technology), abgedeckt mit Schaumstoffwundverband im Vergleich zu einem Schaumstoffwundverband ohne Nanofaser. Alle Patient*innen mit UCV (90% frei von Belägen) erhielten 3-Lagen-Kompression, Wundrandschutz und wirkstofffreie Wundreinigung. Es zeigte sich keine Überlegenheit im Hinblick auf die Abheilung der Wunde (RR 1,47 (95% KI 0,88-2,46), niedrige Qualität der Evidenz) (Norman et al., 2018). Die RCT (Kelechi et al., 2012) schloss nur 82 TN ein, weswegen weitere Endpunkte nicht berücksichtigt wurden.

Im Cochrane Review von Dumville wurden die schon in LL Version 2012 eingeschlossenen RCTs (Jeffcoate et al., 2009, Piaggese et al., 2001) gepoolt, wobei sich kein Unterschied in der Wundheilungsrate zeigte (RR 1,01 (95% KI 0,74-1,38)) (moderate Qualität der Evidenz, siehe Dumville (Dumville Jo et al., 2013)). Die Studien weisen eine nicht unerhebliche Heterogenität

sowohl statistisch (54%) als auch klinisch und hinsichtlich der Validität aus, sodass die Erkenntnisse aus der LL Version 2012 hinsichtlich der Wirksamkeit von Hydrofaser unverändert sind. (GRADE siehe Dumville 2013b)

Tabelle 55: GRADE - Nanofaser vs. Schaumstoffwundverband bei UCV

Bibliographie: RCT: Kelechi et al. (2012), CSR: Norman et al. (2018)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Study design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Nanofaser (Marine Polymer Technology)+ Schaumstoffwundverband	Schaumstoffwundverband	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss (Follow up: mean 20 Wochen)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	keine	4/62 (6.5%)	9/20 (45.0%)	RR 1.47 (0.88 bis 2.46)	212 mehr pro 1.000 (von 54 weniger bis 657 mehr)	⊕⊕ ○○ LOW	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	-------------	--------------	-----------------------------------	--	-----------------	--

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

a. Kelechi, (2012). Randomisierung und Zuteilung ok aber keine Verblindung von Outcome Assessment und TN, ITT-Analyse

b. Wenige TN, wahrscheinlich zu wenig Power

Mikrofaser/Hydrofaser im Vergleich mit anderen wirkstofffreien Wundauflagen

DFU, UCV, UCA: Keine aktuellen RCTs identifiziert.

2.7 Superabsorbierende Verbände mit Polyacrylaten Synthese 2011

*Welchen Effekt haben Wundauflagen aus/mit Polyacrylat auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keinen Wundauflagen aus/mit Polyacrylat bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Rüttermann M., Burckhardt M.

Tabelle 56: Polyacrylat

Evidenz	Keine Evidenz
Wirksamkeitsprinzip	Durch Vernetzung von Acrylsäure und Natriumacrylat entsteht ein Gelbildendes Polymer, das extreme Mengen Wasser binden kann. Diese Polyacrylat-Superabsorber werden in reiner Form und als Beimischungen in Verbandmaterialien verwendet. Durch vertikale Absorption bleibt der Wundrand trocken.
Anwendungshinweise	Die Wundauflagen können stark an Volumen zunehmen, was besonders unter Kompression oder bei Einbringung in Wundhöhlen zu berücksichtigen ist. Durch die starke Saugkraft kann die Wunde austrocknen. Die Verbände dürfen nicht zerschnitten werden.

Hintergrundtext:

Zu den Wundauflagen mit dem Bestandteil Polyacrylat, den sogenannten „Superabsorbern“ konnte keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie gefunden werden. Der Einsatz von Verbandmaterialien mit Superabsorbern erfolgt daher je nach Erfordernissen der Wundsituation, den Zielen der Patient*innen und anhand der physikalischen Möglichkeiten sowie den Grenzen des verwendeten Materials.

2.8 Superabsorbierende Verbände mit Polyacrylaten Synthese 2022

Superabsorbierende Verbände mit Polyacrylaten im Vergleich mit Fettgaze/Kompresse

DFU, UCV, UCA: Keine aktuellen RCTs identifiziert.

Superabsorbierende Verbände mit Polyacrylaten im Vergleich mit anderen wirkstofffreien Wundabdeckungen

DFU, UCA: Keine aktuellen RCTs identifiziert.

UCV: Es wurde nur eine Nicht-Überlegenheitsstudie (Meaume et al., 2014) identifiziert, in der ein Polyacrylatverband mit Hydrofaser bei UCV mit >70% Belägen („sloughy tissue“) verglichen wurde. Meaume et al. bestätigten ihre Nicht-Überlegenheitshypothese hinsichtlich der Wundflächenveränderung. Da für keines der Materialien ein Nachweis für einen Nutzen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte der Leitlinie vorliegt, wurde die Studie nicht weiter analysiert.

2.9 Alginat Synthese 2011

*Welchen Effekt haben Wundauflagen aus Alginat auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keinen Wundauflagen aus Alginat bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Rüttermann M., Stiegler H.

Tabelle 57: Alginat

Evidenz	1 Systematische Übersichtsarbeit Palfreyman 2007 (Palfreyman et al., 2007) daraus 2 RCTs (Scurr et al., 1994, Smith, 1994)
Wirksamkeitsprinzip	Alginat saugen natriumreiches Exsudat auf und wandeln sich unter Abgabe von Calciumionen in lösliches Natriumalginat um, welches auf der Wundoberfläche ein Gel bildet (Vasel-Biergans und Probst, 2010). Der Gehalt an Ca-Carbonat und Hydrogenperoxyd ist entscheidend für die Schnelligkeit der Gelbildung (Alexander et al., 2011). Durch Freisetzung

von Calciumionen wird eine blutstillende Wirkung diskutiert (Blair et al., 1990). Alginate haben eine Dochtwirkung.

**Anwendungs-
hinweise**

Bei geringer Exsudation können Alginate die Wunde austrocknen, bei starker Exsudation kann eine Wundrandmazeration begünstigt werden. Das Alginat sollte daher nur innerhalb der Wunde appliziert werden. Verwendung nur als Wundfüller. Aufgrund der Dochtwirkung sollten Alginate nicht auf Sehnen/Knochen liegen (sie legen trocken). Ein Sekundärverband ist erforderlich. Alginate halten kein Exsudat zurück, was ihren Einsatz unter Kompression einschränkt.

Hintergrundtext:

Das Cochrane Review von Palfreyman et al. (Palfreyman et al., 2007) zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Alginaten und allen anderen untersuchten Wundauflagen (siehe Hydrokolloide) hinsichtlich der Wundheilung. Anzumerken ist, dass bei allen verglichenen Wundauflagen Kompression angewandt wurde.

Beim Vergleich von Alginaten mit Hydrokolloiden ergeben die zwei vorhandenen Vergleichsstudien (Scurr et al., 1994, Smith, 1994) entgegengesetzte Ergebnisse (RR 0,72; 95%-KI 0,15–3,42). Das Konfidenzintervall ist sehr weit und die Geheimhaltung bei der Zuweisung ist bei beiden Studien unklar. Die Eignung der Vergleichsintervention ist wegen des unterschiedlichen Saugverhaltens fraglich.

In einer weiteren Studie wurde Alginat mit Vaseline bei akuten und chronischen diabetischen Fußulcera verglichen (Lalau et al., 2002). Da die Studie von sehr geringer Qualität ist, eine fragliche Vergleichsintervention hat und zudem einen hohen Anteil an Typ-1-Diabetikern einschloss, wurde sie für die Beantwortung der Fragestellung der Leitlinie nicht bedacht.

Insgesamt konnten keine signifikanten Studienergebnisse zum Nutzen oder Schaden von Alginat ermittelt werden. Der Einsatz von Alginat erfolgt daher je nach Erfordernissen der Wundsituation, den Zielen des Patient*innen und anhand der physikalischen Möglichkeiten sowie den Grenzen des verwendeten Materials.

Tabelle 58: GRADE Evidenzprofil Alginat

Author(s): Scurr JH, Wilson LA, Coleridge-Smith PD. A comparison of calcium alginate and hydrocolloid dressings in the management of chronic venous ulcers. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice* 1994;6:1-8. Smith BA. The dressing makes the difference. *Trial of two modern dressings on venous ulcers. Professional Nurse* 1994;9:348-52.

Date: 2010-05-06

Question: Should Hydrocolloid vs alginate be used for venous leg ulcers?

Settings:

Bibliography: Palfreyman SSJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3, Art. No.: CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2. *Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3, Art. No.: CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hydrocolloid	Alginate	Relative (95% CI)	Absolute		
Total number of ulcers healed (follow-up 6 weeks)												
2	randomised trials	serious ¹	serious ²	no serious indirectness	serious ³	none	6/42 (14.3%)	8/38 (21.1%)	RR 0.72 (0.15 to 3.42)	59 fewer per 1000 (from 179 fewer to 509 more)	⊖○○○ VERY LOW	IMPORTANT
								0%		-		

¹ One quality item: Allocation concealment - 2 studies: 2xUnclear

² The 2 trials show opposite results

³ Wide confidence interval

2.10 Alginat Synthese 2022

DFU, UCV, UCA: Keine aktuellen RCTs identifiziert.

Alginat bei DFU: (Systematic Reviews, keine nach 2012 publizierten RCTs)

Ein Cochrane Review (Dumville et al., 2013b) identifizierte keine neuen Studien, führte aber eine Meta-Analyse mit vor über 20 Jahren publizierten RCTs durch. Der Vergleich von Alginat zu Gaze zeigte ebenso keinen Unterschied in der Wundheilungsrate (RR 1,09 (95% KI 0,66-1,8)) (geringe Qualität der Evidenz) nach 4-8 Wochen wie der Vergleich mit Schaumstoffwundauflage (RR 0,67 (95% KI 0,41-1,08)) [8-12 Wochen] (geringe Qualität der Evidenz). Studien, die nach 2012 publiziert wurden, konnten nicht identifiziert werden. GRADE siehe Dumville 2013b).

Alginat bei UCV: (Systematic Reviews, keine nach 2012 publizierten RCTs)

In einem Cochrane Review von Norman (2018) wurden ebenfalls nur ältere RCTs zu Alginat identifiziert. Die Autor*innen stellen viele Ergebnisse aus Einzelstudien vor, in denen keine Überlegenheit des Alginats im Vergleich zu zahlreichen anderen Wundauflagen festgestellt wurde. Allerdings ist das Risk of Bias der Studien überwiegend hoch. Im Vergleich zu Schaumstoffwundauflage zeigt sich kein Unterschied in der Wundheilungsrate (RR 0,55 (95% KI 0,10-2,86)) (1 RCT>113 TN) (4 Wochen). Auch im Vergleich zu Hydrokolloid zeigt sich kein Unterschied (siehe Kapitel „Hydrokolloid“).

2.11 Folien Synthese 2011

*Welchen Effekt haben Wundauflagen aus Folie auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keinen Wundauflagen aus Folie bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Rüttermann M., Burckhardt M.

Tabelle 59: Folien

Evidenz	Keine RCTs
Wirksamkeitsprinzip	Folien sind dünne Membranen aus Polyurethan, die semipermeabel das Eindringen von Mikroorganismen und Nässe verhindern, jedoch Sauerstoff- und Wasserdampfaustausch ermöglichen. Sie erhalten ein feuchtes Wundmilieu. Selbstklebend.
Anwendungshinweise	Klassische Folien haben keine Saugkapazität und haften nur auf trockener Haut. Ein Risiko für Hautirritationen und Kontaktallergie besteht aufgrund des Polyacrylatklebers. Zur Fixation geeignet.

Hintergrundtext:

RCTs zu Folienverbänden als alleinige Wundauflagen für die in dieser Leitlinie beschriebenen chronischen Wunden liegen nicht vor. Der Einsatz von Folie erfolgt daher je nach Erfordernissen der Wundsituation, den Zielen der Patient*innen und anhand der physikalischen Möglichkeiten sowie den Grenzen des verwendeten Materials.

2.12 Folien Synthese 2022

DFU, UCV, UCA: Keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert.

2.13 Gaze Synthese 2011

*Welchen Effekt haben Wundauflagen aus Gaze auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keinen Wundauflagen aus Gaze bzw. zu anderen*

relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?

Rüttermann M., Burckhardt M.

Tabelle 60: Gaze

Evidenz	1 Systematische Übersichtsarbeit Palfreyman 2007 (Palfreyman et al., 2007) 1 RCT Jeffcoate et al. 2009 (Jeffcoate et al., 2009)
Wirksamkeitsprinzip	Imprägnierte Gaze besteht aus Cellulose oder Kunstfasern, imprägniert mit wasserabweisenden Fettsalben (z.B. Paraffin), Fettsäurederivaten oder Öl-in-Wasser-Emulsionen. Auch mit Hydrokolloid- oder Silikonbeschichtung erhältlich. Teilweise wirkstoffhaltig (z.B. mit Antiseptika). Die Imprägnierung soll das Verkleben der Wundfläche mit dem Verband verhindern.
Anwendungshinweise	Gaze kann bei wenig Exsudat mit der Wunde verkleben und ist dann schwer zu entfernen. Doppelt oder mehrfach übereinander applizierte hydrophobe Gaze verhindert den Exsudatabfluss. Baumwollfasern in der Gaze können sich von der Gaze lösen und mit der Wunde verkleben, manchmal sogar einwachsen. All dies ist durch rechtzeitige Verbandwechsel zu vermeiden. Sekundäre Fixierung ist nichtwendig.

Hintergrundtext:

Beim Vergleich Gazen oder Kompressen mit Hydrokolloiden konnte in der systematischen Übersichtsarbeit von Palfreyman (Palfreyman et al., 2007) bei den acht angeführten Studien kein Unterschied hinsichtlich der Wundheilung ermittelt werden (RR 1,09; 95%-KI 0,89 bis 1,34) (vergleiche Hydrokolloide).

Anzumerken ist, dass der englische Begriff „Gauze“ für Komresse steht. Dennoch wird in vielen Studien nicht eindeutig zwischen Gazen und Kompressen unterschieden, sodass hier Schwierigkeiten beim Interpretieren und Vergleichen der jeweiligen Studien entstehen können.

Im RCT von Jeffcoate (Jeffcoate et al., 2009) zeigt sich kein statistisch relevanter Unterschied bei der Heilung von diabetischen Fußulcera innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 24 Wochen im Vergleich von nicht haftender Viskose-Gaze mit Mikrofaser-/Hydrofaserverbänden

(vgl. Kapitel Mikrofaser) sowie PVP-Iod-imprägnierten Viskose-Gazen (vgl. Kapitel PVP-Iod-Gaze).

Weitere Details hierzu finden sich jeweils im Text zu mit Gazen verglichenen Wundauflagen (Hydrokolloide, Schaumstoffe).

Insgesamt konnten keine signifikanten Studienergebnisse zum Nutzen oder Schaden von Gazen ermittelt werden. Der Einsatz von beschichteter Gaze erfolgt daher je nach Erfordernissen der Wundsituation, den Zielen der Patient*innen und anhand der physikalischen Möglichkeiten sowie den Grenzen des verwendeten Materials.

2.14 Gaze Synthese 2022

Es wurde eine Pilot-RCT (Zhang und Xing, 2014) identifiziert, in der ein leichter Schaumstoffwundverband mit Vaseline-Gaze über einen Zeitraum von 12 Wochen bei DFU verglichen wurde (siehe Kapitel „Schaumstoffverbände Synthese 20“).

2.15 Mull- und Vlieskompressen Synthese 2011

*Welchen Effekt haben Mull- bzw. Vlieskompressen auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keinen Mull- bzw. Vlieskompressen bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Rüttermann M., Burckhardt M.

Tabelle 61: Mull- und Vlieskompressen

Evidenz	1 Systematische Übersichtsarbeit Palfreyman 2007 (Palfreyman et al., 2007)
Wirksamkeitsprinzip	Mullkompressen aus Baumwolle, gewoben (Vlieskompressen) oder nicht gewoben in Verband mit Kunstfasern dienen zum Abdecken der Wunde und können bis zu ihrer Sättigung Wundexsudat aufnehmen. Sie können als Träger von Spüllösung bei feucht/nassen Reinigungsumschlägen oder zur mechanischen Wundreinigung verwendet werden.
Anwendungshinweise	Bei Sättigung der Komresse wird das Exsudat wieder in die Wunde und an den Wundrand abgegeben. Zudem saugt sie horizontal, was die Gefahr der

Mazeration beinhaltet. Eine Bindung des Exsudates findet nicht statt, was den unerwünschten Exsudat Austritt aus dem Verband ermöglicht. Bei zu schwacher Wundexsudation können Mull- und Vlieskompressen die Wunde austrocknen und mit ihr verkleben. Vollständig feuchte Kompressen hingegen stellen keine Barriere für Krankheitserreger mehr dar, da sie durchlässig sind. Sekundäre Fixierung ist nichtwendig.

Hintergrundtext:

Beim Vergleich Gazen oder Kompressen mit Hydrokolloiden konnte in der systematischen Übersichtsarbeit von Palfreyman (Palfreyman et al., 2007) bei den acht angeführten Studien kein Unterschied ermittelt werden (RR 1,09; 95%-KI 0,89 bis 1,34) (vergleiche Hydrokolloide).

Anzumerken ist, dass der englische Begriff „Gauze“ für Komresse steht. Dennoch wird in vielen Studien nicht eindeutig zwischen Gazen und Mull- bzw. Vlieskompressen unterschieden, sodass hier Schwierigkeiten beim Interpretieren und Vergleichen der jeweiligen Studien entstehen können.

Mull- bzw. Vlieskompressen sind kostengünstig und können bis zur Durchführung des Débridements als Alternative zu teureren Wundauflagen dienen, deren eventuelle Vorteile erst nach adäquater Wundreinigung zum Tragen kommen. Jegliches Verkleben der Wundaufgabe mit dem Wundgrund sollte vermieden werden, da es zu Störungen der Wundheilung führen und Schmerzen verursachen kann. Der Einsatz von Mull- und Vlieskompressen erfolgt daher je nach Erfordernissen der Wundsituation, den Zielen der Patient*innen und anhand der physikalischen Möglichkeiten sowie der Grenzen des verwendeten Materials.

2.16 Mull- und Vlieskompressen Synthese 2022

DFU, UCV, UCA: Keine aktuellen RCTs identifiziert.

2.17 Evidenz zu wirkstoffhaltigen Produkten

2.17.1 Cadexomer-Iod Synthese 2011

*Welchen Effekt hat Cadexomer-Iod auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keiner Anwendung von Cadexomer-Iod bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Bunse J., Hirsch T.

Tabelle 62: Cadexomer-Iod

Evidenz	<p>1 systematische Übersichtsarbeit hoher Qualität O'Meara et al. 2010 (O'Meara et al., 2010) daraus 9 RCTs (Lindsay et al., 1986, Holloway et al., 1989, Ormiston et al., 1985, Harcup und Saul, 1986, Steele et al., 1986, Kero et al., 1987, Hansson, 1998, Laudanska und Gustavson, 1988, Skog et al., 1983)</p> <p>1 Systematische Übersichtsarbeit Nelson 2006 (Nelson et al., 2006) daraus 1 RCT (Apelqvist und Ragnarson Tennvall, 1996)</p> <p>1 RCT Hilström et al. (Hillstrom, 1988)</p> <p>1 RCT Troeng (Troëng et al., 1983)</p> <p>1 RCT Miller et al. (Miller et al., 2010)</p>
Wirksamkeitsprinzip	<p>Cadexomer-Iod-Partikel haben die Fähigkeit, nach Quellung durch die Aufnahme von Flüssigkeiten kontinuierlich langsam Iod freizusetzen, was eine längere antiseptische Wirksamkeit ermöglicht. Das Iod wird teilweise resorbiert (Vasel-Biergans und Probst, 2010).</p> <p>Bakterizide Wirkung auf grampositive und gramnegative Bakterien (einschließlich Problemkrankheitserreger wie MRSA, Pseudomonas aeruginosa), Pilze, Viren (mit Einschränkungen), bei längerer Einwirkung (2–24 Stunden) auch Bakteriensporen (Werner, 1992, Gershenfeld, 1962, Görtz et al., 1996, Wutzler et al., 2000).</p> <p>Verminderte Wirksamkeit in Anwesenheit von Eiweißen, Blut, Eiter (B. Braun Melsungen GmbH, 2009).</p>
Anwendungshinweise	<p>Nicht anwendbar bei Iodallergie und bei Patient*innen mit Schilddrüsenerkrankung sowie bei geplanter Radioiodbehandlung. Weitere Anwendungshinweise sind der Herstellerinformation zu entnehmen.</p>

Hintergrundtext:

Aus der Cochrane Analyse von O'Meara et al. (O'Meara et al., 2010) 2010 werden neun klinische Studien zu Cadexomer-Iod ausgewertet (Lindsay et al., 1986, Holloway et al., 1989, Ormiston et al., 1985, Harcup und Saul, 1986, Steele et al., 1986, Kero et al., 1987, Hansson, 1998, Laudanska und Gustavson, 1988, Skog et al., 1983). Als primärer Endpunkt der Studie galt die vollständige Wundheilung. Ein weiterer für diese Leitlinie relevanter Endpunkt war die Wundverkleinerung. Die Ergebnisse der Studien sind heterogen. In lediglich vier Studien kann ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Wundheilung nachgewiesen werden (Harcup und Saul, 1986, Lindsay et al., 1986, Holloway et al., 1989, Laudanska und Gustavson, 1988). Die Qualität der Evidenz dieser Studien ist in der GRADE-Systematik jedoch durchgehend niedrig bis sehr niedrig. Dies gilt in gleicher Weise für die weiteren Endpunkte.

Die ausgewerteten Studien weisen durchweg niedrige Patient*innenzahlen (für den jeweiligen Arm zwischen 10 und 44) auf und vergleichen Cadexomer-Iod in sieben Studien mit einer „Standard-Therapie“. Da diese Standard-Therapien zwischen den Studien stark variieren, sind die Studien untereinander schwer vergleichbar. Fehlende Verblindungen, keine Aussagen zu etwaigen Keimbelastungen der Wunden und unvollständige Angaben zu den Verbandwechseln (Frequenz der Verbandwechsel, Begleittherapie) schwächen die Aussagekraft der Studien weiter.

Die Kosten werden in mehreren Studien verglichen, jedoch finden sich in Bezug auf die Gesamtbehandlungskosten keine signifikanten Unterschiede. Methodische Schwierigkeiten wie eine fehlende gemeinsame Bemessungsgrundlage sowie unterschiedliche Währungsräume und Gesundheitssysteme (mit entsprechend unterschiedlichen Kostenfaktoren) sowie Erhebungszeiträume lassen keine direkten Vergleiche zu.

Eines der Hauptprobleme ist sicher die Tatsache, dass in der Übersichtsarbeit von O'Meara bei nur drei von zehn Studien die Kompressionstherapie einen festen Stellwert hat. Dieses wäre aus heutiger Sicht aufgrund der pathophysiologischen Erkenntnisse nicht sinnvoll (Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (DGP), 2008).

Auf Grundlage einer weiteren RCT (Apelqvist und Ragnarson Tennvall, 1996) aus einer Übersichtsarbeit zur Behandlung des diabetischen Fußsyndroms kann ebenfalls aufgrund schwacher Evidenz und mangelnder Studienqualität keine sichere Therapieempfehlung erfolgen.

In einer großen (n = 281) RCT von Miller et al. 2009 (Miller et al., 2010) wird nanokristallines Silber mit Iod verglichen und keine signifikanten Unterschiede in der Wundheilung nach zwölf

Wochen gefunden (RR 0,98; 95%-KI 0,71 bis 1,45) Die Nebenwirkungen unterscheiden sich in beiden Gruppen nicht signifikant, werden aber auch nicht direkt benannt (vgl. Kapitel Silber).

Aus einzelnen Veröffentlichungen, die nicht im Rahmen der systematischen Literaturrecherche dieser Leitlinie ermittelt wurden, ergeben sich die potentiellen Risiken und Probleme der Iod-Behandlung wie z.B. die Inaktivierung durch Eiweiß, Zytotoxizität, Verfärbung der Wunde, allergische Reaktionen, Schmerzen, Auslösung hyperthyreotischer Krisen und systemische Intoxikationen (Michanek et al., 1998, Burks, 1998, Hansson, 1998, Hirsch et al., 2009, Vermeulen et al., 2010).

Ein Nutznachweis, als Grundlage einer graduierten Empfehlung hinsichtlich der Endpunkte der Leitlinie, ließ sich aus dem Studiendesign der eingeschlossenen RCTs zu Cadexomer-Iod, PVP-Iod-Gel, PVP-Iod-Gaze und PVP-Iod-Salbe nicht ableiten (vgl. Kap. 2.17.3-0.) Im Bereich der „infizierten Wunde“ kann evtl. ein möglicher Nutzen die genannten Risiken aufwiegen und zu einer anderen Empfehlung führen. Die lokale oder systemische Entzündungsreaktion durch humanpathogene Mikroorganismen ist jedoch nicht Teil der Leitlinie. Aus dem Verdacht eines Schadens, der sich wie oben genannt ergibt, erfolgte die Konsentierung einer GCP-Empfehlung gegen den Einsatz der Präparate bei chronischen Wunden im Einschlußbereich der Leitlinie.

Tabelle 63: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 1

Author(s): Lindsay G, Latta D, Lyons KGB, Livingstone ED, Thomson W. A study in general practice of the efficacy of cadexomer iodine in venous leg ulcers treated on alternate days. *Acta Therapeutica* 1986; 12:141–7. Laudanska H, Gustavson B. In-patient treatment of chronic varicose venous ulcers. A randomized trial of cadexomer iodine versus standard dressings. *Journal of International Medical Research* 1988;16(6):428–35. Ormiston MC, Seymour MT, Venn GE, Cohen RI, Fox JA. Controlled trial of Iodosorb in chronic venous ulcers. *BMJ* 1985; 291(6491):308–10.
Date: 2010-05-18
Question: Should Cadexomer iodine vs standard care be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography: O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003557. DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub3.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cadexomer iodine	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute		
Frequency of complete healing at 4 weeks												
1 ¹	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	4/12 (33.3%)	1/13 (7.7%)	RR 4.33 (0.56 to 33.56)	256 more per 1000 (from 34 fewer to 1000 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		-		
Frequency of complete healing at 6 weeks												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	16/30 (53.3%)	7/30 (23.3%)	RR 2.29 (1.1 to 4.74)	301 more per 1000 (from 23 more to 873 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		-		
Frequency of complete healing at 12 weeks												
1 ⁶	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	12/30 (40%)	7/30 (23.3%)	RR 1.71 (0.78 to 3.75)	166 more per 1000 (from 51 fewer to 642 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		-		

¹ Lindsay 1986
² Method of randomization and allocation concealment unclear, participants not blinded, unclear if outcome assessor blinded, unclear if baseline characteristics are comparable.
³ Small sample size and wide confidence interval.
⁴ Laudanska 1988
⁵ Method of randomization, allocation concealment, blinding of participants or outcome assessor blinded all unclear. Unclear if baseline characteristics are comparable.
⁶ Ormiston 1985
⁷ Method of randomization unclear but allocation concealment adequate, participants not blinded, unclear if outcome assessor blinded, baseline characteristics were not comparable.

Tabelle 64: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 2

Author(s): Holloway GA, Johansen KH, Barnes RW, Pierce GE. Multicenter trial of cadexomer iodine to treat venous stasis ulcer. *Western Journal of Medicine* 1989;151(1):35–8. Ormiston MC, Seymour MT, Venn GE, Cohen RI, Fox JA. Controlled trial of Iodosorb in chronic venous ulcers. *BMJ* 1985; 291(6491):308–10.
Date: 2010-05-18
Question: Should Cadexomer iodine vs standard care be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography: O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003557. DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub3.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cadexomer iodine	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute		
Rate of ulcer area reduction (cm squared per week) (Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38	37 ²	-	MD 0.47 higher (0.26 to 0.69 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ Method of randomization unclear, allocation concealment adequate 1/2, participants not blinded and unclear if outcome assessor blinded, baseline factors not comparable.
² Figures for larger study.

Tabelle 65: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 3

Author(s): Harcup JW, Saul PA. A study of the effect of Cadexomer iodine in the treatment of venous leg ulcers. British Journal of Clinical Practice 1986;40(9):360-4. Steele K, Irwin G, Dowds N. Cadexomer iodine in the management of venous leg ulcers in general practice. The Practitioner 1986;23 (1411):63-8.
Date: 2010-05-18
Question: Should Cadexomer iodine plus compression therapy vs standard care plus compression therapy be used for venous leg ulcers?
Settings: out patients
Bibliography: O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD003557. DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub3.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cadexomer iodine plus compression therapy	Standard care plus compression therapy	Relative (95% CI)	Absolute		
Frequency of complete healing (follow-up 4-6 weeks)												
2	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	16/69 (23.2%)	2/60 (3.3%)	RR 6.72 (1.56 to 28.59)	191 more per 1000 (from 19 more to 920 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		-		

¹ Method of randomization clear 1/2 and allocation concealment inadequate in both. Participants not blinded in both and outcome assessor not blinded in one and unclear in the other. Unclear if baseline factors comparable.

² Wide confidence interval.

Tabelle 66: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 4

Author(s): Kero M, Tarvainen K, Holmen A, Pekanmaki K. A comparison of cadexomer iodine with dextranomer in the treatment of venous leg ulcers. Current Therapeutic Research 1987;42(5):761-7.
Date: 2010-05-24
Question: Should Cadexomer iodine vs dextranomer be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography: O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD003557. DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub3.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cadexomer iodine	Dextranomer	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete healing at 8 weeks (follow-up 8 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	7/11 (63.6%)	5/10 (50%)	RR 1.27 (0.59 to 2.73)	135 more per 1000 (from 205 fewer to 865 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		-		

¹ Adequate sequence generation and allocation concealment - unclear. Participants and outcome assessors not blinded, No information about baseline ulcer area or wound infection status.

² Wide confidence interval.

Tabelle 67: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 5

Author(s): Hansson C. The effects of cadexomer iodine paste in the treatment of venous leg ulcers compared with hydrocolloid dressing and paraffin gauze dressing. Cadexomer Iodine Study Group. International Journal of Dermatology 1998;37(5):390-6.
Date: 2010-05-24
Question: Should Cadexomer iodine vs hydrocolloid dressing be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography: O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD003557. DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub3.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cadexomer iodine	Hydrocolloid dressing	Relative (95% CI)	Absolute		
frequency of complete healing (follow-up 12 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	8/56 (14.3%)	5/48 (10.4%)	RR 1.37 (0.48 to 3.19)	39 more per 1000 (from 54 fewer to 228 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		-		
mean percentage reduction in ulcer area (follow-up 12 weeks; measured with: %; range of scores: 1-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	56	48	-	MD 20.90 higher (2.22 to 39.58 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Cost (measured with: US\$; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	56	48	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ³	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ Adequate sequence generation and allocation concealment - unclear. Participants and outcome assessors not blinded, Unclear if baseline factors comparable - Mean values were presented for baseline ulcer area making comparability difficult to judge. No data on baseline ulcer duration were presented.

² Wide confidence interval.

³ This trial reported cost of treatment based on data from 38 participants taking into account staff time, materials, and transport. The cost presented in terms of US\$ per % ulcer area reduction was lower in the cadexomer iodine group relative to hydrocolloid (US\$8.8 compared with US\$32.5). The price year was not stated but could be presumed to be 1998.

Tabelle 68: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 6

Author(s): Hansson C. The effects of cadexomer iodine paste in the treatment of venous leg ulcers compared with hydrocolloid dressing and paraffin gauze dressing. Cadexomer Iodine Study Group. International Journal of Dermatology 1998;37(5):390-6.
Date: 2010-05-24
Question: Should Cadexomer iodine vs paraffin gauze be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography: O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD003557. DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub3.

No of studies	Design	Quality assessment					Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Cadexomer iodine	Paraffin gauze	Relative (95% CI)	Absolute		
frequency of complete healing (follow-up 12 weeks)													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	8/56 (14.3%)	7/49 (14.3%)	RR 1.00 (0.39 to 2.56)	0 fewer per 1000 (from 87 fewer to 223 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT	
								0%		-			
mean percentage reduction in ulcer area (follow-up 12 weeks; measured with: %; range of scores: 1-100; Better indicated by higher values)													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	56	49	-	MD 37.7 higher (8.77 to 66.63 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT	
input outcome name (measured with: US\$; Better indicated by lower values)													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	56	49	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ³	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT	

¹ Adequate sequence generation and allocation concealment - unclear. Participants and outcome assessors not blinded, Unclear if baseline factors comparable - Mean values were presented for baseline ulcer area making comparability difficult to judge. No data on baseline ulcer duration were presented.

² Wide confidence interval

³ The cost in terms of US\$ / percent of ulcer healed was US\$8.8 for cadexomer iodine and US\$12.9 for paraffin gauze (price year not stated but presume 1998) (Hansson 1998).

Tabelle 69: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 7

Author(s):
Date: 2010-07-05
Question: Should Lodosorb vs saline control be used for diabetic cavity wounds?
Settings:
Bibliography: Apelqvist J, Ragnarson Tennvall G. Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial. Acta Derm Venereol 1996; 76: 231-235.

No of studies	Design	Quality assessment					Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Lodosorb	Saline control	Relative (95% CI)	Absolute		
healing (follow-up 12 weeks)													
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/17 (29.4%)	2/18 (11.1%) ³	RR 2.65 (0.59 to 11.86) ⁴	183 more per 1000 (from 48 fewer to 1000 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT	
								0%		-			

¹ Study quality was 3/9. Per protocol analysis. No further details given.

² Large CI.

³ Level of evidence= 1- (SIGN).

⁴ RR calculated from reported results.

Tabelle 70: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 8

Author(s):
Date: 2010-06-23
Question: Should cadexomer iodine and gauze pad vs be used for venous leg ulcer?
Settings: outpatients
Bibliography: Ormiston MC, Seymour MT, Venn GE, Cohen RI, Fox JA. Controlled trial of Iodosorb in chronic venous ulcers. Br Med J 1985;291(6491):308–10.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cadexomer iodine and gauze pad		Relative (95% CI)	Absolute		
no of wounds healed (follow-up 12 weeks)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	7/30 (23.3%)	12/31 (38.7%)	RR 2.08 (0.68 to 6.32)	418 more per 1000 (from 124 fewer to 1000 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		
Mean % reduction in wound area (follow-up 12 weeks; measured with: % reduction in wound area; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	30	30	-	MD 22 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
mean absolute reduction in wound area/week (follow-up 12 weeks; measured with: mean absolute reduction in wound area/week; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	30	30	-	MD 0.43 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ wide CI

Tabelle 71: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 9

Author(s):
Date: 2010-06-28
Question: Should Cadexomer iodine polysaccharide powder vs dilute hydrogen peroxide/ dilute potassium permanganate be used for chronic infected leg ulcers?
Settings: hospital
Bibliography: Hillström L. Iodosorb compared to standard treatment in chronic venous leg ulcers – a multicenter study. Acta Chir Scand 1988;544 (Suppl):53–6. Skog E, Arnesjö B, Tröng T, Gjöres JE, Bergljung L, Gundersen J, et al. A randomized trial comparing cadexomer iodine and standard treatment in the out-patient management of chronic venous ulcers. Br J Dermatol 1983;109(1):77–83. Tröng T, Skog E, Arnesjö B, Gjöres JE, Bergljung L, Gundersen J, et al. A randomised multicentre trial to compare the efficacy of cadexomer iodine and standard treatment in the management of chronic venous ulcers in out-patients. In: Fox JA, Fisher H, editors. Cadexomer iodine. Stuttgart: FK Schattauer, 1983:43–50.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cadexomer iodine polysaccharide powder	Dilute hydrogen peroxide/ dilute potassium permanganate	Relative (95% CI)	Absolute		
Mean % change in wound area (follow-up 6 weeks; measured with: mean % change in wound area; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
3	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	50	45	-	MD 39 higher (8.16 to 69.84 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

¹ Methods of randomisation and blinding were not reported. A sample size calculation and ITT analysis were not performed

² Large CI.

Tabelle 72: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 10

Author(s): Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G. Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. Acta Derm Venereol 1996;76:231–5.
Date: 2010-06-28
Question: Should Cadexomer iodine polysaccharide ointment vs gentamicin or streptodornase/streptokinase be used for diabetic foot ulcers?
Settings: home or outpatient clinic
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cadexomer iodine polysaccharide ointment	Gentamicin or streptodornase/streptokinase	Relative (95% CI)	Absolute		
number of wounds healed (follow-up 12 weeks; assessed with: Photography and measurement taking)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/22 (22.7%)	2/19 (10.5%)	OR 2.5 (0.42 to 14.72)	122 more per 1000 (from 58 fewer to 529 more)	⊕○○○ LOW	IMPORTANT
								0% ³		-		

¹ Baseline characteristics not reported. Sample size calculation and ITT analysis not performed.

² Large CI

³ baseline characteristics not reported

Tabelle 73: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 11

Author(s): Steele K, Irwin G, Dowds N. Cadexomer iodine in the management of venous leg ulcers in general practice. Practitioner 1986;230(1411):63-8.
 Date: 2010-06-28
 Question: Should cadexomer iodine polysaccharide powder vs variety of agents be used for venous leg ulcers?
 Settings: primary care practice
 Bibliography:

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cadexomer iodine polysaccharide powder	Variety of agents	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of wounds healed (follow-up 6 weeks)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	3/30 (10%)	1/30 (3.3%)	OR 3.22 (0.32 to 32.91)	67 more per 1000 (from 22 fewer to 498 more)	⊖○○○ VERY LOW	IMPORTANT
										0%	-	
Mean % reduction in wound area (follow-up 6 weeks; measured with: mean % reduction in wound area; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	30	30	-	MD 4 higher (0 to 0 higher)	⊖○○○ VERY LOW	IMPORTANT

¹ Blinding not reported. Sample size calculation and ITT analysis not performed.

² Large CI

Tabelle 74: GRADE Evidenzprofil Cadexomer-Iod 12

Author(s):
 Date: 2011-12-07
 Question: Should nanocrystalline silver vs cadexomer iodine be used in patients with leg ulcers?
 Settings:
 Bibliography: Miller CN, Newall N, Kapp SE, Lewin G, Karimi L, Carville K, Gliddon T, Santamaria NM. A randomized-controlled trial comparing cadexomer iodine and nanocrystalline silver on the healing of leg ulcers. Wound Repair Regen. 2010 Jul-Aug;18(4):359-67.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nanocrystalline silver	Cadexomer iodine	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound healing (follow-up 12 weeks; assessed with: 100% closure)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	85/133 (63.9%)	84/133 (63.2%)	RR 0.98 (0.71 to 1.35)	13 fewer per 1000 (from 183 fewer to 221 more)	⊖⊖⊖○ MODERATE	IMPORTANT
Adverse events												
1	randomised trials ²	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	13/133 (9.8%)	8/133 (6%)	RR 1.63 (0.7 to 3.79)	38 more per 1000 (from 18 fewer to 168 more)	⊖⊖⊖○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Concealment of allocation unclear (envelopes), blinding of participants, carers and assessors limited

² No definition of adverse events provided

2.17.2 Cadexomer-Iod Synthese 2022

Seit 2011 wurden keine weiteren RCTs zu Cadexomer-Iod durchgeführt. Norman et al. (Norman et al., 2018) führten in ihren Cochrane Reviews zu UCV eine neuere Meta-Analyse unter Einschluss von drei schon in LL Version 2011 eingeschlossenen RCTs zum Wundverschluss durch. Aus Gründen der Aktualität der Meta-Analyse und GRADE-Bewertung wurde diese übernommen. Die Richtung und Präzision des Effekts zeigt auch unter Einschluss von 3 RCTs (Lindsay et al., 1986, Harcup und Saul, 1986, Steele et al., 1986) einen Vorteil für Cadexomer-Iod gegenüber Standardwundbehandlung (RR 5,16 (95% KI 1,56-17,10)). Allerdings wurde die Qualität der Evidenz auch hier als niedrig eingeschätzt (GRADE siehe Norman et. al 2018).

2.17.3 PVP-Iod- haltige Produkte Synthese 2011

PVP-Iod Gaze

*Welchen Effekt hat PVP-Iod-Gaze auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keiner Anwendung von PVP-Iod-Gaze bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Bunse J., Hirsch T.

Evidenz	1 RCT Jeffcoate et al. 2009 (Jeffcoate et al., 2009)
Wirksamkeitsprinzip	<p>Salbengaze mit Iod imprägniert. Kontinuierliche Wirkstoffabgabe bis zur Erschöpfung der antiseptischen Wirkung des Iods (erkenntlich am Verblässen der Farbe).</p> <p>Bakterizide Wirkung auf grampositive und gramnegative Bakterien (einschließlich Problemkrankheitserreger wie MRSA, Pseudomonas aeruginosa), Pilze, Viren (mit Einschränkungen), bei längerer Einwirkung (2–24 Stunden) auch Bakteriensporen (Werner, 1992, Gershenfeld, 1962, Görtz et al., 1996, Wutzler et al., 2000).</p> <p>Eiweißfehler, d. h. verminderte Wirksamkeit in Anwesenheit von Wundeisweiß (Fibrin), Blut, Eiter (B. Braun Melsungen GmbH, 2009), Zytotoxizität in vitro (Hirsch et al., 2009).</p>
Anwendungshinweise	Nicht anwendbar bei Iodallergie und bei Patient*innen mit Schilddrüsenerkrankung sowie bei geplanter Radioiodbehandlung. Weitere Anwendungshinweise sind der Herstellerinformation zu entnehmen.

Hintergrundtext:

Jeffcoate et al. 2009 (Jeffcoate et al., 2009) vergleicht in einer 3-armigen, multizentrischen, randomisierten und Beobachter-verblindeten Studie den therapeutischen Nutzen von Paraffin-Gaze, PVP-Iod-Gaze und eines Hydrofaserverbandes bei der Wundtherapie des diabetischen Fußsyndroms. Als primärer Endpunkt der Studie je Arm galt die Ulcus-Heilungsrate nach 24 Wochen, sekundäre, für diese Leitlinie relevante Endpunkte waren die Zeitdauer bis zur Heilung, die Infektionsrate, Amputationsrate und Kosten.

Insgesamt wurden 317 Patient*innen randomisiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Endpunkte Wundheilung (RR 1,06; 95%-KI 0,819–1,375) und Schäden wie Infektion (RR 1,06; 95%-KI 0,87–1,3) oder Amputation (RR 1,89; 95%-KI 0,42–8,74). Die Ergebnisse zu Schmerzen sind sehr heterogen (vgl. Kap. 0). Bei der

Berücksichtigung der Kosten unterscheiden sich einzig signifikant die Anschaffungspreise zwischen den Gruppen (Hydrofaser> Paraffin-Gaze> PVP-Iod-Gaze), die sich auch aufgrund ähnlicher Frequenzen in den Verbandwechseln nicht relativieren. Auch die Einbeziehung der aufgewendeten Arbeitszeit erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Da die Gesamtbehandlungskosten sich nicht signifikant unterschieden, gehen die Autor*innen in der Diskussion sogar soweit, den Anschaffungspreis als belanglos in Bezug auf die Gesamtbehandlungskosten zu bezeichnen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei hoher Qualität der Evidenz (lediglich das Pflegepersonal war nicht verblindet) ein therapeutischer Vorteil für PVP-Iod-Gaze nicht gezeigt werden konnte, auch nicht in der Prophylaxe von Infektionen. Die ausführliche Begründung für die GCP-Empfehlung, PVP-Iod-Gaze bei chronischen Wunden im Einschlussbereich der Leitlinie nicht anzuwenden, erfolgt gesammelt für mehrere Iod-Substanzen unter Kap. 2.17.1 (Cadexomer-Iod).

Tabelle 75: GRADE Evidenzprofil PVP-Iod-Gaze

Author(s): Jeffcoate WJ, Price PE, Phillips CJ, Game FL, Mudge E, Davies S, et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. *Health Technol Assess* 2009;13(54).
Date: 2010-05-26
Question: Should Aquacel dressings (Aquacel®) vs non-adhesive dressings (N-A®) be used for diabetic foot ulcers?
Settings: outpatients
Bibliography:

No of studies	Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aquacel dressings (Aquacel®)	Non-adhesive dressings (N-A®)	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of ulcers healed at 24 weeks												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	46/73 (63%)	41/69 (59.4%)	RR 1.060 (0.819 to 1.375) ²	36 more per 1000 (from 108 fewer to 223 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		-		
Costs (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ³	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Cases of infection												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	54/73 (74%)	48/69 (69.6%)	RR 1.06 (0.87 to 1.3) ⁴	42 more per 1000 (from 90 fewer to 209 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		-		
Number of amputations												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/73 (5.5%)	2/69 (2.9%)	RR 1.89 (0.42 to 8.74) ⁴	26 more per 1000 (from 17 fewer to 224 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		-		
Change in pain intensity between visits 1 and 2 (follow-up 2 weeks; measured with: 100 mm visual analogue scale; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	31	28	-	MD 27.53 higher (8.9 to 46.16 higher) ⁵	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Presence of pain in wound region (follow-up 12 weeks; assessed with: 100 mm visual analogue scale)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10/53 (18.9%)	11/51 (21.6%)	RR 0.87 (0.41 to 1.88)	28 fewer per 1000 (from 127 fewer to 190 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Presence of pain in wound region (follow-up 18 weeks; assessed with: 100 mm visual analogue scale)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3/35 (8.6%)	8/31 (25.8%)	RR 0.33 (0.10 to 1.14)	173 fewer per 1000 (from 232 fewer to 36 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Presence of pain in wound region (follow-up 24 weeks; assessed with: 100 mm visual analogue scale)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3/35 (8.6%)	8/31 (25.8%)	RR 0.69 (0.22 to 2.18)	80 fewer per 1000 (from 201 fewer to 305 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

¹ Adequate sequence generation and concealment, blind observers and outcome assessors but some research nurses not blinded, drop out rate described and acceptable, IT analysis used and noted below, and baseline characteristics comparable.
² CI has been calculated as not reported by study authors. Analysed on the intention to treat, the overall healing rates for the three dressings were: Inadine 44%, Aquacel 45% and N-A 39%. These differences were not statistically significant (p. 19). Calculated RR and CIs for ITT: Inadine Vs N-A - RR 1.149 (0.837-1.581), Aquacel Vs N-A - RR 1.155 (0.838-1.592).
³ The only statistically significant difference found in the health economic analysis was the cost associated with the provision of dressings (mean cost per patient: N-A £14.85, Inadine £17.48, Aquacel £43.60). The higher cost of Aquacel was not offset by the fewer dressings required.
⁴ RR and CI has been calculated as not reported by study authors.
⁵ MD and CIs not reported and have been calculated separately. There was a statistically significant difference between groups in this change: Inadine and Aquacel were both associated with a mean increase in reported pain between baseline and visit 2, while for N-A there was a mean reduction - although the large standard deviations should be noted. Post hoc between-group analysis using Dunnett's T3 (assuming unequal variance) indicates that this result is accounted for by differences between Aquacel and N-A (p = 0.016).

PVP-Iod-haltige Salben/Gele Synthese 2011

*Welchen Effekt haben PVP-Iod-haltige Salben/Gele auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keiner Anwendung von PVP-Iod-haltigen Salben/Gelen bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Burckhardt M., Hirsch T.

Tabelle 76: PVP-Iod-haltige Salben/Gele

Evidenz	Keine Evidenz
Wirksamkeitsprinzip	<p>Povidon-Iod in Salben- oder Gelgrundlage</p> <p>Antiseptische Wirkung bei oberflächlichen Wunden. Bakterizide Wirkung auf grampositive und gramnegative Bakterien (einschließlich Problemkrankheitserreger wie MRSA, Pseudomonas aeruginosa), Pilze, Viren (mit Einschränkungen), bei längerer Einwirkung (2–24Stunden) auch Bakteriensporen (Werner, 1992, Gershenfeld, 1962, Görtz et al., 1996, Wutzler et al., 2000).</p> <p>Eiweißfehler, d.h. verminderte Wirksamkeit in Anwesenheit von Wundeiweißen (Fibrin), Blut, Eiter (B. Braun Melsungen GmbH, 2009). Zytotoxizität (in vitro) (Hirsch et al., 2009)</p>
Anwendungshinweise	<p>Zeitlich begrenzte Anwendung. Nicht anwendbar bei Iodallergie und bei Patient*innen mit Schilddrüsenerkrankung sowie bei geplanter Radioiodbehandlung.</p>

Hintergrundtext:

Es konnte keine Literatur zu Gelen oder Salben mit PVP-Iod-Wirkstoff ermittelt werden, die den Ein- und Ausschlusskriterien dieser Leitlinie entsprechen. Eine Studie wurde ausgeschlossen, da sie eine Iod-Zucker-Verbindung untersucht, die in Deutschland nicht erhältlich ist (Ishibashi et al., 1996).

Die ausführliche Begründung für die GCP-Empfehlung, Gele oder Salben mit dem Wirkstoff PVP-Iod bei chronischen Wunden im Einschlussbereich der Leitlinie nicht anzuwenden, erfolgt gesammelt für mehrere Iod-Substanzen unter Kap. 2.17.1 (Cadexomer-Iod).

2.17.4 PVP-iodhaltige Produkte Synthese 2022

Es wurden keine weiteren RCTs im Einschlussgebiet der LL identifiziert. Eine in dem CSR von Dumville et al. (Dumville et al., 2017), eingeschlossene Pilotstudie mit 4 TN ist nur in Posterform berichtet und entspricht nicht den Einschlusskriterien der Leitlinie. Die Studie berichtet keinen signifikanten Zusammenhang zwischen PVP-Iod und Metronidazol im Vergleich zu Honig und Metronidazol und ist laut der Bewertung von Dumville et al von sehr geringer Qualität.

Eine RCT (Gwak et al., 2020) untersuchte einen PVP-Schaumstoffwundverband im Vergleich zu Schaumstoffwundverband. Die Studie untersuchte nur 71 TN, hatte eine sehr hohe Abbruchquote und erkannte keinen Unterschied in den für die Leitlinie relevanten Endpunkten. Sie wurde aufgrund der geringen Fallzahl ausgeschlossen.

2.17.5 Polihexanid- oder octenidinhaltige Wundauflagen und Gele Synthese 2011

*Welchen Effekt haben polihexanid- oder octenidinhaltige Wundauflagen/Gele auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keiner Anwendung bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Bunse J., Hirsch T.

Tabelle 77: Polihexanid- oder octenidinhaltige Wundauflagen und Gele

Evidenz	Sibbald et al. 2011 (Sibbald et al., 2011)
Wirksamkeitsprinzip	Der Wirkstoff ist in der Regel als Konservierungsmittel zugesetzt. Wirkstoffe, wie z. B. Octenidin oder Polihexanid, sind in verschiedenen Wundauflagen und Gelen enthalten. Je nach Verarbeitung und Material können sie die in den Verband aufgenommenen bzw. auf der Wundoberfläche vorhandene Mikroorganismen dezimieren.
Anwendungshinweise	Angaben der Hersteller beachten.

Hintergrundtext:

In einer RCT von Sibbald et al. 2011 (Sibbald et al., 2011) werden Schaumstoffe, die Polihexanid enthalten mit herkömmlichen wirkstofffreien PU-Schaumstoffen, in der Behandlung chronischer Unterschenkel- und Fußgeschwüre untersucht.

45 Patient*innen wurden in zwei Gruppen randomisiert und nach zwei bzw. vier Wochen kontrolliert. Primäre Ziele der Studie waren die Reduktion der bakteriellen Besiedlung (kein Endpunkt dieser Leitlinie, deshalb keine weitere Berücksichtigung) und die Reduktion der Wundfläche. Sekundäre, für diese Leitlinie relevante, Endpunkte waren Infektionszeichen (wie Schmerz und Wundumgebungsreaktionen) und Nebenwirkungen.

In Bezug auf eine Verkleinerung der Wundfläche fand sich zwischen den Gruppen keine Signifikanz ($p = 0,859$). Bezüglich der Wundumgebungsreaktionen zeigte sich in beiden Gruppen eine Zunahme der Wundrandmazeration.

Der Schmerz war nur in Woche zwei vor der Behandlung in der PHMB-Gruppe signifikant niedriger ($p = 0,006$), in den übrigen Untersuchungen waren die Unterschiede nicht signifikant.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in die Studie wenig Teilnehmende eingeschlossen waren. Die Ergebnisse der Studie, ebenso wie die Randomisierung und Zuteilung sind unklar dargestellt, was zu einer geringen Qualität in der GRADE-Systematik führt. Eine Empfehlung lässt sich daraus nicht ableiten.

Auf die Darstellung in GRADE wurde aufgrund der unzureichenden Ergebnisdarstellung für die Endpunkte der Leitlinie verzichtet.

Weitere Studien zu Wundauflagen/Gelen, denen Polihexanid bzw. Octenidin zugesetzt ist, konnten im Rahmen der Literaturrecherche dieser Leitlinie nicht ermittelt werden.

2.17.6 Polihexanid- oder octenidinhaltige Wundauflagen und Gele Synthese 2022

Über die systematische Recherche wurden ein CSR zu DFU (Dumville et al., 2017), ein Cochrane Overview zu DFU (Wu et al., 2015) sowie ein weiteres Review (Game et al., 2016) identifiziert. Zu DFU wurden in den Reviews keine aktuellen Studien zu polihexanid- oder octenidinhaltigen Wundauflagen und Gelen identifiziert. Zu UCV wurde ein aktualisiertes CSR (O'Meara et al., 2014) und ein Cochrane Overview (Norman et al., 2018) eingeschlossen. Auch hier wurden keine aktuellen RCTs identifiziert.

Dumville (Dumville et al., 2017) poolten in ihrer Meta-Analyse mehrere antimikrobiell wirkende Substanzen bei DFU (überwiegend ohne klinische Infektionszeichen oder nicht berichtet) und stellen fest, dass diese durchaus einen Vorteil im Hinblick auf die Wundheilung zeigen, jedoch bei geringer Qualität der Evidenz. Allerdings wurden hier verschiedene Produkte (Honig, Silber, Antibiotika usw.) gepoolt.

2.17.7 Chloramin Synthese 2011

Keine Evidenz ermittelt.

2.17.8 Chloramin Synthese 2022

Zu Chloramin wurde eine RCT identifiziert, die im CSR von (Dumville et al., 2017) eingeschlossen ist. Ein speziell angefertigtes Chloramin-Gel (aus Natriumhypochlorit und Aminosäure, genaue Rezeptur unklar) wurde in einer kleinen RCT (Bergqvist et al., 2016) mit Standardbehandlung bei TN mit klinischen Zeichen einer Infektion verglichen. Nach 24 Wochen zeigte sich kein signifikanter Effekt hinsichtlich der Endpunkte „Wundverschluss“, „Rückgang der Infektionszeichen“ und „chirurgische Behandlung“ (Amputation) (niedrige–sehr niedrige Qualität der Evidenz). Die Studie entspricht für sich genommen nicht den Einschlusskriterien der Leitlinie, daher sei für GRADE auf das CSR verweisen.

2.17.9 Silberhaltige Produkte Synthese 2011

*Welchen Effekt haben silberhaltige Wundauflagen/Produkte auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu nicht silberhaltigen Wundauflagen/Produkten bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Rüttermann M., Maier-Hasselmann A.

Tabelle 78: Silberhaltige Produkte/Wundauflagen

Evidenz	1 Systemtische Übersichtsarbeit Vermeulen et al. 2007 (Vermeulen Hester und J., 2007) daraus 3 RCTs (Jorgensen et al., 2005, Meaume et al., 2005, Munter et al., 2006)
----------------	---

1 Systematische Übersichtsarbeit Carter et al. 2010-(Carter et al., 2010)
daraus
5 RCTs (UCV) (Bishop et al., 1992, Blair et al., 1988, Fumal et al., 2002, Lazareth et al., 2008, Wunderlich und Orfanos, 1991)
1 RCT (DFU) (Jude et al., 2005)
1 RCT-Belcaro et al. 2010 (UCV und DFU) (Belcaro et al., 2010)
1 RCT Miller et al. 2010 (UCV) (Miller et al., 2010)
1 Systematische Übersichtsarbeit Storm-Versloot et al. 2010 (Storm-Versloot Marja et al.) daraus 1 RCT (DFS) (Jacobs und Tomczak, 2008)
1 HTA Michaels (UCV) (Michaels et al., 2009)

**Wirksamkeits-
prinzip**

Die breite bakterizide Wirkung von Silberkationen beruht auf der Komplexbildung mit Proteinen der Bakterienzelle an mehreren Angriffspunkten. Funktions- und Strukturverlust der Bakterienzellmembran, Interaktion mit dem Enzymsystem und der RNA/DNA führen zum Zelltod (Vasel-Biergans und Probst, 2006). Allerdings binden Silberkationen nicht spezifisch an Bakterieneiweiß, sondern an alle zelluläre (z. B. Fibroblasten) und nicht zelluläre Proteine (z. B. in Exsudat oder Pus). Daraus resultieren sowohl die effektive Bakterizidie als auch die Zytotoxizität und der hohe Eiweißfehler, d.h. der Verlust an antimikrobieller Wirkung in Anwesenheit von freien Eiweißen.

**Anwendungs-
hinweise**

Aufgrund möglicher Resistenzentwicklung sollte Silber nicht länger als drei Wochen ununterbrochen eingesetzt werden. Silberhaltige Wundauflagen enthalten unterschiedliche Technologien der Silberkationenfreisetzung, sodass die Produkte nur schwer miteinander verglichen werden können. Die Verbandmaterialien sind entweder mit elementarem Silber beschichtet, mit Silbersalzen imprägniert oder mit Ionenaustauschern ausgerüstet. Aus dem angegebenen Silbergehalt einer Wundauflage kann nicht unbedingt auf die Menge der freigesetzten Silberkationen geschlossen werden, da sich die Technologien grundlegend in der Menge der verfügbaren Silberkationen und deren Freisetzungsraten unterscheiden (Sellmer 2009). Zu weiteren detaillierten Hinweisen siehe Herstellerhinweise des jeweiligen Produktes.

Hintergrundtext:

Wundauflagen, die Silber enthalten, werden im Cochrane Review von Vermeulen et al. (Vermeulen Hester und J., 2007) untersucht. Es sind drei RCTs mit insgesamt 847 Patient*innen eingeschlossen. Die Geheimhaltung der Zuweisung ist nicht deutlich und die Verblindung von Behandler*in, Patient*in und Beurteiler*in ist nicht vollständig gegeben. Die

eingeschlossenen Patient*innengruppen sind bei zwei der Studien klein, sie vergleichen Schaumstoffwundverband mit und ohne Silber sowie Alginat mit und ohne Silber (in dieser Studie waren in der Gruppe mit Silberbehandlung mehr Menschen mit Diabetes, mit größeren Ulcera, allerdings auch die jüngeren Patient*innen). Die dritte Studie vergleicht den Schaumstoffwundverband mit Silber mit der jeweiligen „Best local practice“ (Schaumstoff und Alginat 53%, Hydrokolloide 12%, Kompressen 3%, Silberverbände 17%, andere antimikrobielle Verbände 9% und andere aktive Verbände 6%) und schließt mehr Patient*innen ein. Der Beobachtungszeitraum ist bei allen Studien vier Wochen, also relativ kurz.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Abheilung der Wunde innerhalb von vier Wochen in allen Studien.

In einer Studie finden sich signifikante Vorteile hinsichtlich der Exsudation und der Geruchsverminderung, ohne dass hierbei die Wundheilung besser ist. Die Wundinfektion, ein die Wundheilung beeinflussender Faktor, wurde im Hinblick auf den Effekt des Silbers nicht untersucht.

In einem systematischen Review mit Meta-Analyse von Carter et al. (Carter et al., 2010) werden vier RCTs mit insgesamt 257 Patient*innen zu silberhaltigen Wundauflagen hinsichtlich der Wundheilung beim Ulcus cruris beurteilt. Im Beobachtungszeitraum von vier bis zwölf Wochen findet sich kein statistisch relevanter Vorteil hinsichtlich der Wundheilung (RR 1,023; 95%-KI 0,672 bis 1,558). In einer Studie (Lazareth et al., 2008) wird silberbeschichteter Lipidokolloid-Gitterverband mit dem Lipidokolloid-Gitterverband ohne Silberschichtung des gleichen Herstellers verglichen: Die Reduktion der Wundgröße war nach vier und acht Wochen gemessen in der Silbergruppe signifikant größer, die Abnahme der beschriebenen Entzündungszeichen in der Addition der einzelnen Faktoren ebenfalls signifikant deutlicher in der Silbergruppe. In den Beobachtungszeiträumen 1, 2, 3, und 6 Wochen wurde kein signifikanter Unterschied erreicht. Die Anzahl abgeheilter Wunden unterschied sich nach acht Wochen nicht signifikant in beiden Gruppen. Die Randomisation der Studie war korrekt, ein Bias durch die Verteilung der 102 Patient*innen auf 24 unterschiedliche Behandlungszentren ist möglich. Obwohl die Studie keinen signifikanten Vorteil des Silbers im Endpunkt Wundheilung zeigt, deuten die zumindest an einigen Nachuntersuchungszeitpunkten signifikanten Vorteile in der Größenreduktion der Wunden sowie der Reduktion der Entzündungszeichen auf einen positiven antimikrobiellen Effekt des Silbers hin, der eventuell bei einem Untersuchungszeitraum von acht Wochen durch den zytotoxischen Effekt des Silber konterkariert wird, was die nicht signifikanten Unterschiede in

der kompletten Wundheilung erklären könnte. Eine weitere RCT in diesem Review (Jude et al., 2005) vergleicht eine silberhaltige Mikro-/Hydrofaser mit Alginat (ohne Silber) bei 67 Patient*innen. Es zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Wundheilung nach acht Wochen beim diabetischen Fußulcus (RR 0,88; 95%-KI 0,72 bis 1,09).

Ein RCT von Belcaro et al. (Belcaro et al., 2010) untersucht die Wirksamkeit von silberoxidhaltiger Salbe bei Ulcus cruris bei 82 Patient*innen und bei diabetischen Fußulcera bei 66 Patient*innen über einen Zeitraum von vier Wochen. In beiden Gruppen wird die silberoxidhaltige Salbe zweimal täglich bei der Interventionsgruppe appliziert, ansonsten sind Wundreinigung und Verband identisch in Interventions- und Vergleichsgruppe. Hinsichtlich der Verkleinerung der Wundfläche in cm² findet sich bei der Ulcus-cruis-Gruppe und der DFS-Gruppe eine statistisch signifikante Reduktion ($p < 0,05$), hinsichtlich der vollständigen Wundheilung findet sich jedoch weder ein signifikanter Vorteil bei der Ulcus-cruis-Gruppe (RR 1,943; 95%-KI 0,915 bis 4,455) noch in der DFS-Gruppe (RR 2,447; 95%-KI 0,932 bis 7,326). Es handelt sich um eine kleine Studie mit undeutlicher Randomisation und ohne Verblindung. Somit ist aufgrund der Studienqualität die Aussagekraft eingeschränkt.

Miller et al. (Miller et al., 2010) vergleichen in einem RCT nanokristallines Silber mit Cadexomer-Iod bei 133 Patient*innen mit Ulcus cruris über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Die Studie weist einige Unklarheiten bei der Zuteilung auf und es wurde nicht vollständig verblindet bei Patient*innen, Behandlern und Beurteilern. Bezogen auf die vollständige Wundheilung findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Interventionen (RR 0,98; 95%-KI 0,71 bis 1,35).

Ein Cochrane Review von Storm-Versloot et al. (Storm-Versloot Marja et al.), welches die Prävention von Wundinfektionen mit Hilfe von topisch appliziertem Silber untersucht, schließt eine Studie ein, in der die Effektivität von Sulfadiazin-Silbercreme 1% im Vergleich zu topisch applizierter Benzoesäure, Salicylsäure und Eichenrindenextrakt (*Quercus-rubra*-Extrakt) hinsichtlich der Wundheilung beim diabetischen Fußulcus betrachtet wird (Jacobs und Tomczak, 2008). Es werden 20 Patient*innen über einen Zeitraum von sechs Wochen beobachtet. Die Patient*innenzahl ist klein und die Studie weist Mängel hinsichtlich Zuweisung und Verblindung auf, da diese nicht näher beschrieben sind. Es findet sich kein signifikantes Ergebnis in Bezug auf die Wundheilung (RR 0,75; 95%-KI 0,32 bis 1,77). Weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe fand sich nach sechs Wochen Behandlung Wachstum pathologischer Bakterien.

Michaels et al. (Michaels et al., 2009) untersuchten in einem RCT silberhaltige Wundauflagen im Vergleich zu nicht haftenden Wundauflagen bei 208 Patient*innen mit Ulcus cruris über

einen Zeitraum von zwölf Monaten. Es wurden fünf Patient*innen mehr inkludiert, jedoch nicht in die statistische Analyse einbezogen. Nach sechs Monaten wurden 203 Patient*innen und nach zwölf Monaten 193 nachuntersucht. Sechs verschiedene silberhaltige Wundauflagen (auf Basis von Hydrokolloid, Mikro-/Hydrofaser, Schaumstoff) wurden verglichen mit einer nicht haftenden Wundaufgabe ohne antimikrobielle Aktivität, die von den jeweiligen Behandler*innen gewählt wurde und daher nicht genauer beschrieben ist. Diese wurde während der gesamten Behandlungsdauer verwendet. Verbandwechsel erfolgten in der Regel einmal pro Woche. Die Behandler*innen und Patient*innen waren nicht verblindet, die Beurteiler*innen der Wundgröße und die Auswerter*innen waren verblindet. Es zeigte sich kein signifikantes Ergebnis in Bezug auf die Wundheilung nach zwölf Wochen (RR 0,93; 95%-KI 0,68 bis 1,29), sechs Monaten (RR 0,65; 95%-KI 0,36 bis 1,16) und zwölf Monaten (RR 0,95; 95%-KI 0,24 bis 3,69). Für die Lebensqualität und die Rezidivrate (RR 0,8; 95%-KI 0,38-1,70) ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Detaillierte Untersuchungen in Form von RCTs zum Effekt der verschiedenen auf dem Markt angebotenen Formen von Silber in Wundaufgaben (elementar-metallisch, Silbersalz und Ionenaustauscher) gibt es zurzeit nicht.

In experimentellen Untersuchungen zeigt sich, dass Silber in Form von Nanopartikeln oder Kohlenstoff-überzogen („carbon-coated“) weniger toxisch für humane epidermale Keratinozyten (HEK) ist, jedoch bleiben diese Aussagen beschränkt auf die Laborsituation mit gezüchteten Zelllinien. Bei Anwendung über 14 Tage oder in lebender Schweinehaut zeigte sich zunehmende Toxizität des Silbers, jedoch wurde die Anwendung in der Studie nicht über 14 Tage hinaus fortgeführt (Samberg et al., 2010, Schaller et al., 2004).

Studien zur Zytotoxizität des Silbers bei fünf verschiedenen Verbänden in differenzierteren Modellen mit zwei- und dreidimensionalen Zellstrukturen sowie im Mausmodell zeigen, dass Silber in verschiedenen Zubereitungsformen toxisch und wundheilungsverzögernd wirkt, wobei diese Effekte zudem deutlich von den Umgebungsfaktoren abhängig sind (Poon und Burd, 2004, Burd et al., 2007).

Insgesamt konnten keine signifikanten Studienergebnisse zum klinischen Nutzen oder Schaden von silberhaltigen Wundaufgaben im Rahmen der Literaturrecherche dieser Leitlinie ermittelt werden. Im Bereich der infizierten Wunde kann evtl. ein möglicher Nutzen ein Risiko der Zytotoxizität aufwiegen und zu einer anderen Empfehlung führen. Die infizierte Wunde ist jedoch nicht Teil der Leitlinie, daher kann hier keine Empfehlung erfolgen.

Der Einsatz von silberhaltigen Wundauflagen erfolgt daher unter Berücksichtigung der Resultate der In-vitro-Studienergebnisse zur Effektivität und Zytotoxizität des Silbers. Die Patient*innen sollen über mögliche Vorteile und Nachteile der silberhaltigen Wundauflagen aufgeklärt und nach ihren persönlichen Präferenzen gefragt werden.

Tabelle 79: GRADE Evidenzprofil Silber 1

Author(s): Jørgensen B, Price, P Andersen KE, et al. The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial. *International Wound Journal* 2005;2(1):64–73.
Date: 2010-05-04
Question: Should Contreet (silver-containing foam) vs Allewyn (foam) be used for chronic wounds?
Settings:
Bibliography: Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005486. DOI: 10.1002/14651858.CD005486.pub2.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Contreet (silver-containing foam)	Allewyn (foam)	Relative (95% CI)	Absolute		
Wounds healed after 1 week of treatment (follow-up 1 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	0/65 (0%)	0/64 (0%)	RD 0.0 (-0.03 to 0.03)	-	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
								0%		-		
Wounds healed after 2 weeks of treatment (follow-up 2 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	3/65 (4.6%)	0/64 (0%)	RD 0.05 (-0.01 to 0.1)	-	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
								0%		-		
Wounds healed after 3 weeks of treatment (follow-up 3 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	5/65 (7.7%)	2/64 (3.1%)	RD 0.05 (-0.03 to 0.12)	30 fewer per 1000 (from 27 fewer to 32 fewer)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
								0%		-		
Wounds healed after 4 weeks of treatment (follow-up 4 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	5/65 (7.7%)	5/64 (7.8%)	RD 0.00 (-0.09 to 0.09)	78 fewer per 1000 (from 71 fewer to 85 fewer)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
								0%		-		
Adverse effects (skin reactions)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	4/52 (7.7%)	3/57 (5.3%)	RD 0.02 (-0.07 to 0.12)	52 fewer per 1000 (from 46 fewer to 56 fewer)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
								0%		-		
Ulcers increased in size (non-responders)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	9/65 (13.8%)	16/64 (25%)	RD -0.11 (-0.25 to 0.02)	278 fewer per 1000 (from 245 fewer to 312 fewer)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
								0%		-		
Odour (follow-up 1 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	6/52 (11.5%)	27/57 (47.4%)	RD 0.30 (0.47 to 0.14) ⁵	332 fewer per 1000 (from 251 fewer to 407 fewer)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
								0%		-		
Odour (follow-up 2 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	11/52 (21.2%)	30/57 (52.6%)	RD 0.31 (0.49 to 0.14) ⁶	363 fewer per 1000 (from 268 fewer to 453 fewer)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
								0%		-		
Odour (follow-up 3 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	7/52 (13.5%)	28/57 (49.1%)	RD 0.36 (0.52 to 0.2) ⁷	314 fewer per 1000 (from 236 fewer to 393 fewer)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
								0%		-		
Odour (follow-up 4 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	10/52 (19.2%)	22/57 (38.6%)	RD 0.19 (0.36 to 0.03) ⁸	313 fewer per 1000 (from 247 fewer to 374 fewer)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
								0%		-		

¹ Allocation concealment unclear, no complete blinding of patients, outcome assessors or health care staff. Relatively small sample size N=129.

² No events in either group

³ No events in control group

⁴ Wide confidence interval

⁵ RD=-0.30 (95% CI: -0.47, -0.14). GRADE does not accept minus signs!

⁶ RD=-0.31 (95% CI: -0.49, -0.14). GRADE does not accept minus signs!

⁷ RD=-0.36 (95% CI: -0.52, -0.20). GRADE does not accept minus signs!

⁸ RD=-0.19 (95% CI: -0.36, -0.03). GRADE does not accept minus signs!

Tabelle 80: GRADE Evidenzprofil Silber 2

Author(s): Meaume S, Vallet D, Morere MN, Teot L. Evaluation of a silverreleasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection. Journal of Wound Care 2005;14:411–9.
Date: 2010-05-11
Question: Should Silvercel Alginate vs Algosteril be used for chronic wounds?
Settings:
Bibliography: Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD005486. DOI: 10.1002/14651858.CD005486.pub2.

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							Silvercel Alginate	Algosteril	Relative (95% CI)	Absolute		
Wounds healed after 4 weeks (follow-up 4 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	1/51 (2%)	1/48 (2.1%) 0%	0 (-0.06 to 0.05)	21 fewer per 1000 (from 20 fewer to 22 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Absolute wound reduction within 4 weeks (follow-up 4 weeks; measured with: Absolute wound reduction in cm²; range of scores: 0-?; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	51	48	-	MD 4.50 higher (0.93 lower to 9.93 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Relative wound reduction within 4 weeks in cm² (follow-up 4 weeks; measured with: Relative wound reduction in cm²; range of scores: 0-?; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	51	48	-	MD 0.30 lower (17.08 lower to 16.48 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Healing rate in cm² per day in week 4 (follow-up 4 weeks; measured with: Healing rate in cm² per day; range of scores: 0-?; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	51	48	-	MD 0.36 higher (0.06 lower to 0.78 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Healing rate in cm² per day in week 1 to 4 (follow-up 4 weeks; measured with: Healing rate in cm² per day; range of scores: 0-?; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	51	48	-	MD 0.16 higher (0.03 lower to 0.35 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Adverse effects (follow-up 4 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/51 (9.8%) 0%	5/48 (10.4%) 0%	RD -0.01 (-0.12 to 0.11) ³	105 fewer per 1000 (from 93 fewer to 117 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Allocation concealment unclear; no complete blinding of patients, outcome assessors or health care staff. Relatively small sample size N=99. Treatment groups were not comparable at baseline for wound size, aetiology and duration (the Silvercel group included more people with diabetes, participants were younger, and had a larger baseline wound area than in the Algosteril® group).

² Wide confidence interval

³ RD=-0.01 (95% CI: -0.12, +0.11). GRADE does not accept minus signs!!

Tabelle 81: GRADE Evidenzprofil Silber 3

Author(s): Bishop JB, Phillips LG, Mustoe TA, VanderZee AJ, Wiersema L, Roach DE, et al. A prospective randomized evaluator-blinded trial of two potential wound healing agents for the treatment of venous stasis ulcers. *J Vasc Surg* 1992;16:251-7. Blair SD, Backhouse CM, Wright DD, Riddle E, McCollum CN. Do dressings influence the healing of chronic venous ulcers? *Phlebology* 1988;3:129-34. Fumal I, Braham C, Paquet P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. The beneficial toxicity paradox of antimicrobials in leg ulcer healing impaired by a polymicrobial flora: a proof-of-concept study. *Dermatology* 2002;204(Suppl):70-4. Lazareth I, Meaume S, Sigal-Grinberg ML, Combemale P, Guyadec TL, Zagnoli A, et al. The role of a silver releasing lipido-colloid contact layer in venous leg ulcers presenting inflammatory signs suggesting a heavy bacteria colonization: results of a randomized controlled study. *Wounds* 2008;20:158-66. Wunderlich U, Orfanos CE. Treatment of venous ulcers with dry wound dressings: phase overlapping use of silver impregnated activated charcoal xerodressing [German]. *Hautarzt* 1991;42:446-50.

Date: 2011-12-07

Question: Should Silver dressings vs be used for venous ulcers?

Settings:

Bibliography: Carter MJ, Tingley-Kelley K, Warriner RA. Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Oct;63(4):668-79. Epub 2010 May 14.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Silver dressings	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound healing at end of follow-up (follow-up 4-12 weeks)												
4 ¹	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	33/129 (25.6%)	32/128 (25%)	RR 1.023 (0.672 to 1.558)	6 more per 1000 (from 82 fewer to 139 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Wound size reduction (follow-up 4-8 weeks; measured with: %; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
3 ⁴	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	79	77	-	SMD 0.42 higher (0.1 to 0.74 higher) ⁵	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

¹ Bishop et al. 1992, Blair et al. 1988, Lazareth et al. 2008, Wunderlich and Orfanos 1991

² Quality was rated by the review authors using the methods described by Harbour and Miller et al. 2001. All studies had a total score of >13 ("++").

³ Few patients and low number of events.

⁴ Bishop et al. 1992, Lazareth et al. 2008, Wunderlich and Orfanos 1991

⁵ Based on Bishop et al. 1992 and Lazareth et al. 2008 (79 patients had silver dressings, 77 in control group). Wunderlich and Orfanos 1991 reported results without SE or SD; after two weeks reduction of wound size were around 75% in experimental vs. around. 60% in control group (p > 0.05, cf. figure 3b of the paper).

Tabelle 82: GRADE Evidenzprofil Silber 4

Author(s): Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischemic diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2007;24:280-8.

Date: 2011-12-07

Question: Should Silver dressings be used for diabetic foot ulcers?

Settings:

Bibliography: Carter MJ, Tingley-Kelley K, Warriner RA. Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Oct;63(4):668-79. Epub 2010 May 14.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Silver dressings	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound healing (follow-up 8 weeks)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	21/67 (31.3%)	15/67 (22.4%)	RR 0.88 (0.72 to 1.09)	27 fewer per 1000 (from 63 fewer to 20 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Wound size reduction (follow-up 8 weeks; measured with: %; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	67	67	-	SMD 0.05 lower (0.39 lower to 0.29 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Quality was rated by the review authors using the methods described by Harbour and Miller et al. 2001. Total score 22 ("+++").

² Few patients and low number of events.

Tabelle 83: GRADE Evidenzprofil Silber 5

Author(s):
Date: 2011-12-06
Question: Should Topical treatment with silver oxide ointment vs usual care be used in venous ulcerations?
Settings:
Bibliography: Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, Ricci A, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG. Venous and diabetic ulcerations: management with topical multivalent silver oxide ointment. Panminerva Med. 2010 Jun;52(2 Suppl 1):37-42.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Topical treatment with silver oxide ointment	Usual care	Relative (95% CI)	Absolute		
Ulcer area (follow-up 4 weeks; measured with: square centimetre; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	44	38	-	0 higher (0 to 0 higher) ³	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
% completely closed (follow-up 4 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	18/44 (40.9%) ⁴	8/38 (21.1%) ⁴	RR 1.943 (0.915 to 4.455)	199 more per 1000 (from 18 fewer to 727 more)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

¹ No details on generation of randomisation sequence, No blinding ("open-label").
² Small number of patients
³ Ulcer area at baseline [sqcm]: silver oxide ointment 3.1, control 3.2; after 4 weeks (% change) 0.35 (-88.7 %), 1.7 (-46.9 %). p<0.05
⁴ Own calculation

Tabelle 84: GRADE Evidenzprofil Silber 6

Author(s):
Date: 2011-12-06
Question: Should Topical treatment with silver oxide ointment vs usual care be used for diabetic ulcerations?
Settings:
Bibliography: Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, Ricci A, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG. Venous and diabetic ulcerations: management with topical multivalent silver oxide ointment. Panminerva Med. 2010 Jun;52(2 Suppl 1):37-42.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Topical treatment with silver oxide ointment	Usual care	Relative (95% CI)	Absolute		
Ulcer area (follow-up 4 weeks; measured with: square centimetre; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	34	32	-	0 higher (0 to 0 higher) ³	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
% completely closed (follow-up 4 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	13/34 (38.2%) ⁴	5/32 (15.6%) ⁴	RR 2.447 (0.932 to 7.326)	226 more per 1000 (from 11 fewer to 988 more)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

¹ No details on generation of randomisation sequence, No blinding ("open-label").
² Small number of patients
³ Ulcer area at baseline [sqcm]: silver oxide ointment 2.22, control 2.18; after 4 weeks (% change) 0.24 (-89.4 %), 1.66 (-23.9 %). p<0.05
⁴ Own calculation

Tabelle 85: GRADE Evidenzprofil Silber 7

Author(s): Jacobs AM, Tomczak R. Evaluation of Bensal HP for the treatment of diabetic foot ulcers. Advances in Skin and Wound Care 2008;21 (10):461-5
Date: 2011-12-22
Question: Should SSD cream (1%) vs benzoic acid, salicylic acid and Quercus rubra extract be used in patients with diabetic foot ulcers?
Settings:
Bibliography: Storm-VersbotMN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD006478. DOI: 10.1002/14651858.CD006478.pub2

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	SSD cream (1%)	Benzoic acid, salicylic acid and Quercus rubra extract	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound healing (follow-up 6 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	6/20 (30%)	8/20 (40%)	RR 0.75 (0.32 to 1.77)	100 fewer per 1000 (from 272 fewer to 308 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Infection rate (follow-up 6 weeks; assessed with: clinical signs (foul odour, exudate, or erythema) and bacterial cultures)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	0/20 (0%) ³	0/20 (0%) ³	-	-	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

¹ Insufficient allocation concealment (participants blindly drew a marble out of a sock. This technique has a high risk of subversion since there is no audit trail). Blinding not sufficiently reported (the authors stated that the study was blinded, but did not report who was blinded).
² Small number of patients and events.
³ None of the treated wounds demonstrated growth of pathogenic bacteria at six weeks.

Tabelle 86: GRADE Evidenzprofil Silber 8

Author(s):

Date: 2011-12-07

Question: Should nanocrystalline silver vs cadexomer iodine be used in patients with leg ulcers?

Settings:

Bibliography: Miller CN, Newall N, Kapp SE, Lewin G, Karimi L, Carville K, Giddon T, Santamaria NM. A randomized-controlled trial comparing cadexomer iodine and nanocrystalline silver on the healing of leg ulcers. Wound Repair Regen. 2010 Jul-Aug;18(4):359-67.

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Nanocrystalline silver	Cadexomer iodine	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound healing (follow-up 12 weeks; assessed with: 100% closure)													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	85/133 (63.9%)	84/133 (63.2%)	RR 0.98 (0.71 to 1.35)	13 fewer per 1000 (from 183 fewer to 221 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT	
Adverse events													
1	randomised trials ²	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	13/133 (9.8%)	8/133 (6%)	RR 1.63 (0.7 to 3.79)	38 more per 1000 (from 18 fewer to 168 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT	

¹ Concealment of allocation unclear (envelopes), blinding of participants, carers and assessors limited² No definition of adverse events provided

Tabelle 87: GRADE Evidenzprofil Silber 9

Author(s): Jacobs AM, Tomczak R. Evaluation of Bensal HP for the treatment of diabetic foot ulcers. Advances in Skin and Wound Care 2008;21 (10):461-5

Date: 2011-12-22

Question: Should SSD cream (1%) vs benzoic acid, salicylic acid and Quercus rubra extract be used in patients with diabetic foot ulcers?

Settings:

Bibliography: Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD006478. DOI: 10.1002/14651858.CD006478.pub2

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			SSD cream (1%)	Benzoic acid, salicylic acid and Quercus rubra extract	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound healing (follow-up 6 weeks)													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	6/20 (30%)	8/20 (40%)	RR 0.75 (0.32 to 1.77)	100 fewer per 1000 (from 272 fewer to 308 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
Infection rate (follow-up 6 weeks; assessed with: clinical signs (foul odour, exudate, or erythema) and bacterial cultures)													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	0/20 (0%) ³	0/20 (0%) ³	-	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT	

¹ Insufficient allocation concealment (participants blindly drew a marble out of a sock. This technique has a high risk of subversion since there is no audit trail). Blinding not sufficiently reported (the authors stated that the study was blinded, but did not report who was blinded).² Small number of patients and events.³ None of the treated wounds demonstrated growth of pathogenic bacteria at six weeks.

Tabelle 88: GRADE Evidenzprofil Silber 10

Author(s):

Date: 2012-01-05

Question: Should antimicrobial silver dressings vs non-adherent control dressings be used for venous leg ulcers?

Settings:

Bibliography: Michaels JA, Campbell WB, King BM, MacIntyre J, Palfreyman SJ, Shackley P, et al. A prospective randomised controlled trial and economic modelling of antimicrobial silver dressings versus non-adherent control dressings for venous leg ulcers: the VULCAN trial. Health Technol Assess 2009;13(56).

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antimicrobial silver dressings	Non-adherent control dressings	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound healing (follow-up 12 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	62/104 (59.6%)	59/104 (56.7%)	RR 0.93 (0.68 to 1.29)	40 fewer per 1000 (from 182 fewer to 165 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Complete wound healing (follow-up 6 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	87/102 (85.3%)	78/101 (77.2%)	RR 0.65 (0.36 to 1.16)	270 fewer per 1000 (from 494 fewer to 124 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Complete wound healing (follow-up 12 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	95/99 (96%)	90/94 (95.7%)	RR 0.95 (0.24 to 3.69)	48 fewer per 1000 (from 728 fewer to 1000 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Recurrence (follow-up 12 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	11/95 (11.6%)	13/90 (14.4%)	RR 0.80 (0.38 to 1.70)	29 fewer per 1000 (from 90 fewer to 101 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Open-label study. 5 patients (3 in intervention group, 2 in control group) were randomised but not included in the ITT-analysis. Results of 20 patients not reported for last end point (1 year, 8 intervention group, 12 control group)

2.17.10 Silberhaltige Produkte Synthese 2022

Silberhaltige Produkte im Vergleich zu wirkstofffreien Produkten

DFU: Silberhaltige Wundauflagen wurden im CSR zu DFU (Dumville et al., 2017) untersucht. In einer dort eingeschlossenen RCT (Gottrup et al., 2013) wurde eine Matrix aus Kollagen, oxidiertes regeneriertes Cellulose (ORC) und 1% Silber-ORC bei DFU ohne Entzündungszeichen mit einer Schaumstoffkompressen bzw. Saugkompressen (bei stark exsudierenden Wunden) verglichen. Bei wenig exsudierenden Wunden wurde das ORC-Produkt angefeuchtet. In beiden Gruppen wurden bei weniger exsudierenden Wunden Schaumstoffkompressen und bei stark exsudierenden Wunden Saugkompressen eingesetzt. Ein Verbandwechsel erfolgte mind. 2 x wöchentlich. Die Wunden in der Kontrollgruppe waren größer, tiefer und bestanden länger, so dass bei der geringen Anzahl der TN der Studie (n=39) davon ausgegangen werden kann, dass die Randomisierung nicht wirksam war. Diese Studie wurde in dem CSR von Dumville et al. (Dumville et al., 2017) mit einer bereits in Synthese 2011 eingeschlossenen RCT von Jude et al. 2005 (siehe „Mikrofaser“) gepoolt, in der silberhaltige Hydrofaser mit wirkstofffreiem Alginat bei DFU (16% mit antibiotikpflichtiger Infektion zu Beginn) verglichen wurde. Meta-Analysen zu den Endpunkten „Inzidenz Infektion“ (RR 0,34 (95% KI 0,04-3,10), sehr niedrige Qualität der Evidenz) (Dumville et al., 2017) und „Kompletter Wundverschluss“ (RR 1,49 (95% KI 0,97-2,47); eigene Meta-Analyse, niedrige Qualität der Evidenz) zeigten keine Überlegenheit des Silbers gegenüber wirkstofffreien Wundauflagen.

Über die Update-Recherche wurde zudem eine sehr kleine 3-armige Pilotstudie (Tsang et al., 2017) identifiziert, in der in einem Arm nanokristallines Silber (n=11) mit Paraffin-Tüll (n=10) bei DFU verglichen wurde. Diese Studie ist adäquat berichtet in Bezug auf Randomisierung, Zuteilung und Verblindung. Die adäquate Verteilung der prognostischen Merkmale ist bei der geringen Anzahl an TN fraglich. Die Studie wurde in die Meta-Analyse von silberhaltigen im Vergleich zu wirkstofffreien Produkten aufgenommen. Die Einzelstudie selbst zeigt zu keinem der untersuchten Endpunkte („Wundheilung“, „Flächenreduktion“, nicht in GRADE dargestellt) signifikante Effekte, verschiebt das Ergebnis der Meta-Analyse zum Endpunkt „Kompletter Wundverschluss“ aber zum (Borderline-) Vorteil für silberhaltige Produkte (RR 1,58 (95% KI 1,04-2,41), sehr niedrige Qualität der Evidenz) (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2). Da die Meta-Analyse ein hohes Risk of Selection Bias aufweist (Gottrup ungleich verteilte progn. Faktoren; Tsang nur n=21 TN; Jude unklar berichtete Randomisierung), wurde die Qualität der Evidenz auf sehr niedrig eingestuft. Die aus der Risikodifferenz berechnete Number Needed to Treat (NNT) entspricht 6 Betroffenen (95% KI 4-39), die mit Silber behandelt werden

müssen, damit ein* Betroffene*r einen Vorteil in Bezug auf die Wundheilung hat. Das Konfidenzintervall ist relativ weit, was bedeutet, dass sich dieser Wert auch auf 39 TN ausdehnen kann. Zu den anderen Endpunkten liegen nicht ausreichend Daten aus Tsang vor, so dass keine weiteren Meta-Analysen zu DFU durchgeführt werden konnten.

Die Tatsache, dass nicht exakt die gleichen Produkte ohne Silber in den Kontrollgruppen verwendet wurden (Möglichkeit eines Performance Bias), wurde bei den Meta-Analysen vernachlässigt. Es wurde weder für Hydrofaser und Alginat (in Jude 2005) noch für Kollagen und Schaumstoffwundverband (in Gottrup 2013) oder nanokristallines Silber (in Tsang 2017) eine wundheilungsfördernde Wirkung nachgewiesen. Ein Performance Bias kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da es sich in keiner der Studien um einen Head To Head-Vergleich (z.B. Alginat mit Silber vs. Alginat ohne Silber) handelt. Zudem besteht die Meta-Analyse durchweg aus sehr kleinen Studien (GRADE Tabelle 89).

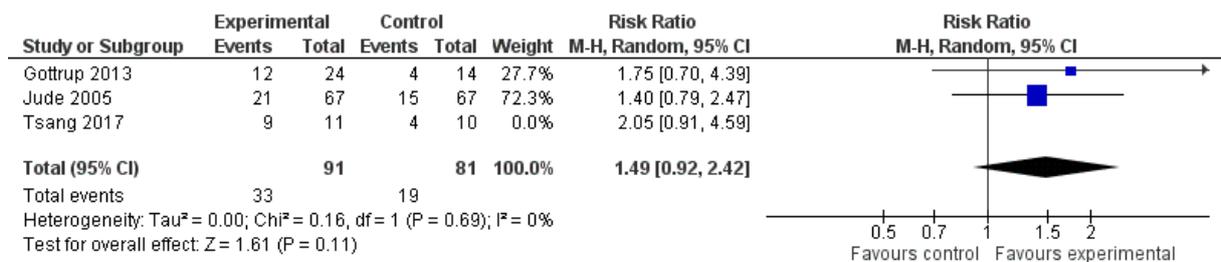


Abbildung 1: Silber WA vs. wirkstofffreie WA Wundverschluss (ohne Tsang 2017) (ca. 13% mit antibiotikapfl. Wundinfektionen)

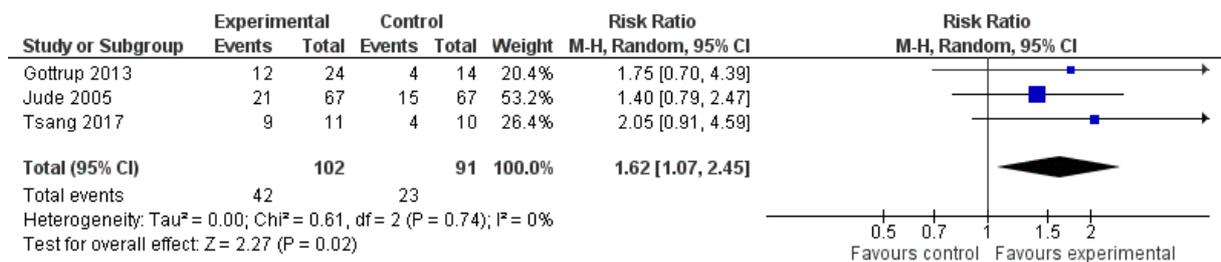


Abbildung 2: Silberhaltige WA (gemischt) im Vergleich wirkstofffreie WA Wundverschluss (mit Tsang 2017) (ca.12 % mit antibiotikapfl. Wundinfektion)

Tabelle 89: GRADE - Wundauflage mit Silber vs. wirkstofffreie Wundauflagen bei DFU

Bibliographie: Daten teils aus CSR (Dumville et al., 2017), RCT: Tsang et al. (2017)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Anderere Faktoren	Wundauflage mit Silber	wirkstoffreien Wundauflagen	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss (Follow up: range 8 Wochen bis 14 Wochen)

2 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{b,c}	nicht schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^e	keine	33/91 (36.3%)	19/81 (23.5%)	RR 1.49 (0.97 bis 2.47)	115 mehr pro 1.000 (von 7 weniger bis 345 mehr)	⊕⊕○ ○ LOW	KRITISCH
----------------	---------------------------------	------------------------------	----------------------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	---------------	-----------------------------------	---	-----------------	----------

Inzidenz Infektion (Follow up: range 4 Wochen bis 8 Wochen)

2 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{b,c}	schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^e	keine	8/91 (8.8%)	15/82 (18.3%)	RR 0.34 (0.04 bis 3.10)	121 weniger pro 1.000 (von 176 weniger bis 384 mehr)	⊕○ ○○ VERY LOW	KRITISCH
----------------	---------------------------------	------------------------------	----------------------------	---------------------	----------------------------	-------	-------------	---------------	-----------------------------------	--	----------------------	----------

Adverse events (Follow up: mean 8 Wochen)

1 ^g	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^e	keine	25/67 (37.3%)	26/67 (38.8%)	RR 0.96 (0.62 bis 1.48)	16 weniger pro 1.000 (von 147 weniger bis 186 mehr)	⊕⊕○ ○ LOW	KRITISCH
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	---------------	-----------------------------------	---	-----------------	----------

Response to treatment (>= 50% Reduktion in der Wundfläche) (Follow up: 4 Wochen; assessed with: tracing sheet and measured using the wound measurement system Visitrak)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Anderere Faktoren	Wundauflage mit Silber	wirkstoffreien Wundauflagen	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		
1 ^h	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^c	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ⁱ	keine	19/24 (79.2%)	6/15 (40.0%)	RR 1.98 (1.03 bis 3.80)	392 mehr pro 1.000 (von 12 mehr bis 1.000 mehr)	⊕○ ○○ VERY LOW	KRITISCH

Kompletter Wundverschluss (follow up: range 8 Wochen bis 14 Wochen)

3 ^j	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^k	nicht schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ⁱ	keine	42/102 (41.2%)	23/91 (25.3%)	RR 1.58 (1.04 bis 2.41)	147 mehr pro 1.000 (von 10 mehr bis 356 mehr)	⊕○ ○○ VERY LOW	
----------------	---------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	----------------------------	-------	----------------	---------------	--------------------------------------	---	----------------------	--

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko (aus Dumville 2017)

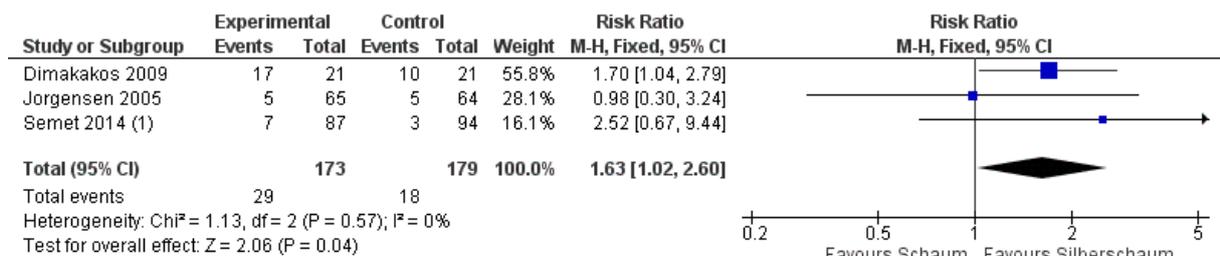
- a. Gottrup 2013; Jude 2005
- b. Randomisierung in Jude 2005 (größerer RCT) unklar beschrieben. Keine Verblindung möglich und auch kein verblindetes Outcome Assessment (In Jude 2005 und Gottrup 2013).
- c. Randomisierung und Zuteilung in Gottrup adäquat aber keine Verblindung der TN und kein verblindetes Outcome Assessment. Die Wunden in der Kontrollgruppe bei Gottrup waren etwas größer, tiefer und bestanden im Mittel 3 Monate länger. Selection bias sehr wahrscheinlich
- d. I²=0% Fixed effects model; Random effects model RR 1.62 (95% KI 1.07; 2.45)
- e. Wenige TN wahrscheinlich unterpower für diesen Endpunkt.
- f. I² 60% Random effects model aus Dumville 2017
- g. Jude 2005
- h. Gottrup 2013
- i. Borderline Signifikanz, geringe Power,
- j. Gottrup 2013; Jude 2005; Tsang 2017
- k. Randomisierung in Jude 2005 (größerer RCT) unklar beschrieben. Keine Verblindung möglich und auch kein verblindetes Outcome Assessment (In Jude 2005 und Gottrup 2013). Nur die kleinste RCT (n=20 TN) weist eine adäquate berichtete Randomisierung und Outcomeverblindung auf. Hier jedoch selection bias sehr wahrscheinlich. Gottrup weist ebenfalls schlechtere Ulcera in Kontrollgruppe auf. ITT Analyse. Insgesamt deutliche Gefahr selection bias.

Eine weitere RCT (He 2016 in (Dumville et al., 2017)) untersuchte eine Wundauflage mit Silberionen im Vergleich zu „Routine-Débridement“ bei 80 TN mit DFU (Ulcusfläche ca. 12 cm², ohne Zeichen einer schweren Infektion) über einen Zeitraum von vier Wochen. Die Studie

wurde im Rahmen eines CSR aus dem Chinesischen übersetzt, weswegen nur wenige Informationen, insbesondere zu den verwendeten Materialien, vorliegen. In Bezug auf die Anzahl der abgeheilten Wunden zeigt sich keine Überlegenheit für Silber (RR 1,6 (95% KI 1,00-2,57), auf eigene GRADE-Darstellung wurde verzichtet).

UCV: Zu UCV liegen drei im CSR von Norman (2018) eingeschlossene RCTs vor, die zum Teil schon in der Synthese von 2011 eingeschlossen waren, in denen silberhaltiger Schaumstoffwundverband mit wirkstofffreiem Schaumstoffwundverband verglichen wurde. In allen RCTs wurden TN mit stärker exsudierenden, weniger granulierenden Wunden (Senet et al., 2014), Entzündungszeichen (Jorgensen et al., 2005) oder diagnostizierter Wundinfektion (Dimakakos et al., 2009) eingeschlossen. Eine RCT (Jorgensen et al., 2005) schloss einen unklaren Anteil an Wunden venös-arteriell gemischter Ätiologie ein. Alle TN erhielten Kompression. Die aktive periodische Wundreinigung erfolgte mit wirkstofffreien Spüllösungen (Dimakakos et al., 2009, Jorgensen et al., 2005) oder ist nicht berichtet (Senet et al., 2014).

Der Head to Head-Vergleich auf Basis der drei RCTs (TN=352) zeigt einen nahe der Null-Effektlinie angrenzenden Vorteil von silberhaltigem Schaumstoffwundverband in Bezug auf den Endpunkt „Kompletter Wundverschluss“ (RR 1,63 (95% KI 1,02-2,60), fixed effects model; RR 1,65 (1,07-2,54), random effects model; niedrige Qualität der Evidenz) (siehe Abbildung 3). Die NNT, berechnet auf dem fixed effects model der Risikodifferenz (random effects model hier nicht signifikant), beträgt 16 (95% KI 100-8).



Footnotes
(1) ITT

Abbildung 3: Silberschaum vs. Schaum Endpunkt „kompletter Wundverschluss“ bei kritisch kolonisierten UCV oder mit klinischen Zeichen einer Wundinfektion

Eine der beiden größeren RCTs ist von geringem Risk of Bias (Senet et al., 2014) und berichtet die Verblindung der TN und des Outcomeassessments. Die beiden kleineren RCTs berichten beide keine Verblindung, obwohl diese aufgrund des Materials gut möglich gewesen wäre. In

dem CSR (Norman et al., 2018) wurde in die Meta-Analyse noch eine weitere RCT aufgenommen, die jedoch lediglich auf Kongressdaten beruht und kaum eine Qualitätsbewertung zulässt. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Effekt in Bezug auf die Wundheilung (RR 1,65 (95% KI 1,08-2,52)).

In der RCT von Senet et al. (2014) zeigt sich eine verbesserte Wundflächenreduktion durch silberhaltigen Schaumstoffwundverband im Vergleich zu Schaumstoffwundverband ohne Silber nur in Subgruppen. In einer für Confounder kontrollierten ITT-Analyse zeigt sich nach 6 Wochen Behandlung kein Unterschied, was Senet et al. einer großen Varianz innerhalb der 3-Länderstudie zuschreiben (moderate Qualität der Evidenz).

Mehrere RCTs mit geringer Teilnehmendenzahl konnte keiner Meta-Analyse zugeordnet werden und wurden ausgeschlossen (Woo et al., 2012, Kucharzewski et al., 2013b, Cullen et al., 2017).

Tabelle 90: GRADE – Schaumstoffwundverband mit Silber vs. wirkstofffreier Schaumstoffwundverband (ohne Silber) bei überwiegend UCV mit klinischen Infektionszeichen

Bibliographie: Daten teils aus CSR Norman et al. (2018)

Summary of findings:

Schaumstoffwundverband mit Silber vs. wirkstofffreier Schaumstoffwundverband (ohne Silber) bei überwiegend UCV mit klinischen Infektionszeichen						
Patient or population: UCV						
Setting: Überwiegend kritische Kolonisation und Infektionszeichen (Schmerz, Exsudation, Inflammation)						
Intervention: Schaumstoffwundverband mit Silber						
Comparison: wirkstofffreier Schaumstoffwundverband (ohne Silber)						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% KI)		Relative effect (95% KI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with wirkstofffreier Schaumstoffwundverband	Risk with Schaumstoffwundverband mit Silber				
Kompletter Wundverschluss follow up: range 4 weeks to 9 weeks	101 per 1.000	164 per 1.000 (103 bis 261)	RR 1.63 (1.02 bis 2.60) ^a	352 (3 RCTs) ^b	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	

Summary of findings:

Schaumstoffwundverband mit Silber vs. wirkstofffreier Schaumstoffwundverband (ohne Silber) bei überwiegend UCV mit klinischen Infektionszeichen

Patient or population: UCV

Setting: Überwiegend kritische Kolonisation und Infektionszeichen (Schmerz, Exsudation, Inflammation)

Intervention: Schaumstoffwundverband mit Silber

Comparison: wirkstofffreier Schaumstoffwundverband (ohne Silber)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% KI)		Relative effect (95% KI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with wirkstofffreier Schaumstoffwundverband	Risk with Schaumstoffwundverband mit Silber				
Wundflächenreduktion on assessed with: planimetry using double-sided tracing paper follow up: mean 6 weeks	The mean relative reduction in wound area 6weeks after visit 1 was 35% for Biatain and 42% for Biatain-Ag and the estimated treatment difference was 11 percent point (P =0,0853) taking baseline area, age and BMI as covariates into account and fixed effects: gender, ulcer age, effect of country and treatment into account.			(1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT E ^{fg}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% KI).

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

- a. Fixed effects MA; Random Effects MA: RR 1.65 05% KI 1.07; 2.54). Beides ITT Analyse
- b. Dimakakos 2009; Senet 2014; Jorgensen 2005
- c. Randomisierung, Verblindung (Zuteilung , Teilnehmenden und Outcome Assessment) nur bei Senet 2014 berichtet (ca die Hälfte aller TN der Meta-Analyse). Jorgensen und Dimakakos Selection Bias und Detection Bias möglich.
- d. I2 0%
- e. Konfidenzintervall sehr weit und im unteren Bereich sehr nahe der 0 Effekt Linie. Die Risikodifferenz ebenfalls sehr grenzwertig und nur im Fixed Effects model signifikant (RD 0.06 95% KI 0.01; 0.12) nicht aber im Random Effects model (RD 0.07 95% KI -0.05; 0.18). Berechnet mit Revman
- f. Randomisierung, Zuteilung und Verblindung von TN und Auswertern ok. Hohe Dropout Rate (IG 11; KG 18)
- g. Hohe Drop out Rate, möglicherweise zu wenig Power

Silber im Vergleich mit wirkstoffhaltigen Produkten

Keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert.

Silber im Vergleich mit anderen Silberprodukten

Hierzu wurde nur eine Nicht-Unterlegenheitsstudie zu silberhaltiger Gaze im Vergleich zu silberhaltiger Hydrofaser (Harding et al., 2012) identifiziert. Die Studie wurde nicht weiter analysiert, da bislang keine Evidenz für eines der Materialien vorliegt.

2.17.11 Ibuprofenhaltige Wundauflagen Synthese 2011

*Welchen Effekt hat die Anwendung von Ibuprofen-haltigen Wundauflagen auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keiner Anwendung von Ibuprofen-haltigen Wundauflagen bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Rüttermann M., Maier-Hasselmann A.

Tabelle 91: Ibuprofenhaltige Wundauflagen

Evidenz	1 Systematische Übersichtsarbeit Briggs und Nelson 2010 (Briggs und Nelson, 2010) daraus 2 RCTs (Gottrup et al., 2008, Romanelli et al., 2009)
Wirksamkeitsprinzip	In Abhängigkeit von der Exsudatmenge wird Ibuprofen lokal in die Wunde abgegeben. Die Ibuprofenabgabe kann je nach Exsudatbildung in der Wunde über einen Zeitraum von bis zu sieben Tagen anhalten.
Anwendungshinweise	Bei exsudierenden Wunden geeignet, siehe Angaben der Hersteller*innen (Coloplast GmbH, 2010).

Hintergrundtext:

Das Cochrane Review von Briggs und Nelson (Briggs und Nelson, 2010) analysiert zwei RCTs hinsichtlich der Schmerzreduktion durch Ibuprofenschaumstoffverbände bei schmerzhaften, nässenden Wunden venöser Genese. Die Ergebnisse hinsichtlich der Schmerzreduktion in den ersten 24 Stunden durch die Ibuprofenwundauflage bei venösen Ulzerationen sind nicht statistisch signifikant. In der Studie von Romanelli wurden außerdem Ulzerationen arterieller vaskulitischer und gemischt arterio-venöser Genese untersucht. Bei sehr kleinen Patient*innenzahlen fand sich hier v.a. bei den Geschwüren vaskulitischer und arterieller Genese eine signifikante Schmerzreduktion in den ersten 24 Stunden. Eine weitere Analyse

hinsichtlich anderer Zeitpunkte war mit den publizierten Daten nicht möglich. Die Ulcera waren jedoch bei beiden Studien in der Therapiegruppe größer und älter.

Die Geheimhaltung der Zuweisung sowie eine Verblindung von Anwender*in, Patient*in und Beurteilenden sind in einer der Studien nicht gegeben. In einer Studie wurden Patient*innen mit länger als sechs Monate bestehenden Schmerzen durch das Ulcus cruris ausgeschlossen. Die Anzahl der Patient*innen ist in beiden RCTs klein und beide haben ein weites Konfidenzintervall.

Daten zum Vergleich hinsichtlich der Heilung der Wunde beim topischen Einsatz von Ibuprofen finden sich nur in einem RCT (Gottrup et al., 2008). Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wundheilung. Ein allergisches Potential besteht.

Insgesamt konnten keine signifikanten Studienergebnisse im Rahmen der Literaturrecherche dieser Leitlinie zum Nutzen oder Schaden von Ibuprofen in Wundaufgaben ermittelt werden. Signifikante Studienergebnisse zur systemischen Aufnahme, systemischen Nebenwirkungen und allergischem Potential in vivo liegen nicht vor. Der topische Einsatz von Ibuprofen in Wundverbänden erfolgt daher nach Schmerzsituation und Zielen der Patient*innen, insbesondere unter Berücksichtigung aller anderen Möglichkeiten der Schmerztherapie, anhand der physikalischen Möglichkeiten und Grenzen des Materials/Wirkstoffes.

Tabelle 92: GRADE Evidenzprofil Ibuprofen Wundauflage

Author(s): Gottrup F, Jørgensen B, Karlsmark T, Sibbald G, Rimdeika R, Harding K, et al. Reducing wound pain in venous leg ulcers with Biatian Ibu: A randomised controlled double blind clinical investigation on performance and safety. *Wound Repair and Regeneration* 2008;16:615–25. Romanelli M, Dini V, Polignano R, Bonadeo P, Maggio G. Ibuprofen slow release foam dressing reduces wound pain in painful exuding wounds: preliminary findings from an international real life study. *Journal of Dermatological Treatment* 2009;20(1):19–26.

Date: 2010-05-18

Question: Should ibuprofen foam dressing vs foam dressing alone be used for venous ulcers?

Settings:

Bibliography: Briggs M, Nelson EA. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD001177. DOI: 10.1002/14651858.CD001177.pub2.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ibuprofen foam dressing	foam dressing alone	Relative (95% CI)	Absolute		
Pain relief (follow-up 24 hours)												
2	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	78/94 (83%)	61/88 (69.3%)	RR 1.15 (0.91 to 1.44)	104 more per 1000 (from 62 fewer to 305 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Complete healing (follow-up 47 days)												
1	randomised trials ³	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	10/62 (16.1%)	9/60 (15%)	RR 0.99 (0.85 to 1.15)	1 fewer per 1000 (from 22 fewer to 22 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Adverse events (follow-up 47 days)												
1	randomised trials ³	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	12/62 (19.4%) ⁵	7/60 (11.7%) ⁵	RR 1.66 (0.7 to 3.93)	77 more per 1000 (from 35 fewer to 342 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

¹ Allocation was not concealed for one study nor were outcome assessors or patients and providers blinded. In both studies ulcers were bigger and older in the treatment group. Both sponsored by Coloplast A/S.

² Relatively small samples and wide confidence interval.

³ Data were extracted from primary study (Gottrup 2008)

⁴ Ulcers were bigger and older in the treatment group. Sponsored by Coloplast A/S.

⁵ "In the ibuprofen-foam group, 19% (12/62 patients) adverse events were reported compared with 12% in the comparator group (7/60 patients). Most of these adverse events had no relation to either the ulcer or the dressing. There were no serious device-related adverse events reported in the study. The device-related adverse events were categorized into four groups: study ulcer pain, infection in study ulcer, local skin reactions, and other. In the ibuprofenfoam group, skin reactions were observed in four patients: one had urticaria and later eczema, one had eczema alone, and two patients had blisters. In the comparator group, four patients had skin reactions: two had eczema and two had blisters. In the ibuprofen-foam group, allergic dermatitis was suspected in one patient. A patch test was applied on the patient's normal skin. The patch test showed a weakpotential allergic reaction to the complete product, but not to the ibuprofen standardized patch test (petrolatum base), or to the comparator product. The negative patch tests to the components of the dressing are consistent with contact irritant dermatitis although there is a slight chance that the patient could have been allergic to a metabolite of ibuprofen."

2.17.12 Schmerzreduzierende Wundauflagen Synthese 2022

Schmerzmittelreduktion durch topische Anwendungen oder Wundauflagen wurden in zwei CSRs (Norman et al., 2018, Briggs et al., 2012) und drei nicht darin enthaltenen, über die Recherche identifizierte RCTs (Bastami et al., 2012, Cuomo et al., 2015, Purcell et al., 2017), untersucht.

Ibuprofenhaltige Wundauflage vs. wirkstofffreie Wundauflage

In einer RCT ((Fogh et al., 2012) in (Norman et al., 2018)) wurde mit ibuprofenhaltigen Schaumstoffauflagen eine klinisch relevante Schmerzlinderung bei schmerzhaften, sezernierenden UCV (n=120) erzielt. Als Kontrollgruppe diente eine Schaumstoffauflage ohne Wirkstoff. Primärer Endpunkt war die „klinisch relevante Schmerzreduktion“ (clinically relevant pain relief=PAR). Dabei wurden die Werte der Baseline-Erhebung mit denen der ersten 5 Tage der Intervention verglichen. Die Schmerzerfassung fand jeweils morgens und abends statt. Hierfür gaben die TN auf einer Skala von 0-4 (no PAR=0, slight PAR=1, moderate PAR=2, marked PAR=3, complete PAR=4) ihre individuelle Schmerzreduktion an. Hauptendpunkt war die Anzahl der sogenannten „Responder“ jeder Studiengruppe. „Responder“ waren definiert als Teilnehmende, deren über den 5-Tageszeitraum addierte PAR-Werte eine mindestens

50%ige Schmerzreduzierung betrug. Es zeigten sich 34% Responder in der Ibuprofengruppe vs. 19% in der Kontrollgruppe (NNT=6.8). Parameter wie Heilungsrate, Flächenverkleinerung, Zustand der angrenzenden Haut und unerwünschte Ereignisse wurden während des gesamten sechs-Wochenzeitraums erfasst (Fogh et al., 2012).

Im aktualisierten CSR von Briggs (2012) wurde die in der Synthese 2011 eingeschlossene RCT von (Romanelli et al., 2009) unter einer weiteren Publikation zur Studie verzeichnet ((Arapoglou et al., 2011) in (Briggs et al., 2012)). Von einer Meta-Analyse zu Schmerz mit der RCT von (Gottrup et al., 2008) aus der Synthese 2011 wurde in der Aktualisierung abgesehen (strengere Kriterien für Meta-Analyse).

Insgesamt liegen demnach drei RCTs vor, in denen Ibuprofen-Schaum mit vergleichbarem Schaum ohne Wirkstoff (Fogh et al., 2012, Gottrup et al., 2008) bzw. mit „local best practice“ verglichen wurde ((Arapoglou et al., 2011) in (Briggs et al., 2012)).

Meta-Analysen aus dem CSR von Norman 2018 zeigen keinen Unterschied beim Endpunkt Wundverschluss (RR 0,88 (95% KI 0,48-1,61)) ((Fogh et al., 2012, Gottrup et al., 2008) in (Norman et al., 2018)).

In allen Studien waren die Schmerzerhebungen und definierten Endpunkte unterschiedlich, weswegen wie im Cochrane Review von Briggs (2012) von einer Meta-Analyse abgesehen wurde. Jede der RCTs berichtet eine signifikante Schmerzreduktion durch Ibuprofen (5 Tage Follow-up) im Vergleich zu „local best practice (RR 1,63 (95% KI 1,24-2,15)) ((Arapoglou et al., 2011) in (Briggs et al., 2012)). Auch im Head to Head-Vergleich zu Schaumstoffwundverband ohne Ibuprofen wird innerhalb von 5 Tagen eine Schmerzreduktion in den RCTs von Fogh sowie in Gottrup (Fogh et al., 2012, Gottrup et al., 2008) (moderate Qualität der Evidenz) berichtet (siehe Tabelle 93).

Tabelle 93: GRADE - ibuprofenhaltige Wundauflagen vs. nicht-ibuprofenhaltige Wundauflagen bei UCV

Bibliographie: CSR Norman et al. (2018)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	ibuprofenhaltige Wundauflagen	nicht-ibuprofenhaltigen Wundauflagen	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss im Untersuchungszeitraum (nachbeobachtung: 6 Wochen)

2 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	17/122 (13.9%)	19/120 (15.8%)	RR 0.88 (0.48 bis 1.61)	19 weniger bis 97 mehr (von 82 weniger bis 97 mehr)	⊕⊕○ ○ Niedrig	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	----------------	----------------	-----------------------------------	---	---------------------	--

Reduzierung des Schmerzempfindens Tag 1

1 ^d	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	42/62 (67.7%)	35/60 (58.3%)	RR 1.27 (0.98 bis 1.65)	158 mehr bis 379 mehr (von 12 weniger bis 379 mehr)	⊕⊕○ ○ Niedrig	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	---------------	-----------------------------------	---	---------------------	--

Reduzierung des Schmerzempfindens Tag 5

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	ibuprofenhaltige Wundauflagen	nicht-ibuprofenhaltigen Wundauflagen	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		
2 ^e	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	"PAR (clinically relevant painrelief) was significantly greater in the ibuprofen foam group than the comparator group (p = 0.0438)." (Fogh)"In the ibuprofen-foamgroup, significantly more patients experienced pain relief in the wound starting the first evening and throughout the first 1–5 days of wear time as compared with the comparator (p<0.05)." (Gottrup)		⊕⊕⊕ ○	Moderat		

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

- a. MA aus Norman 2018 (Fogh 2012 und Gottrup2008)
- b. Randomisierung und Zuteilung nicht adäquat berichtet, Verblindung ja, ITT Analyse
- c. Zu wenig Power für diesen Endpunkt wahrscheinlich
- d. Daten aus Briggs 2012 (Gottrup 2008)
- e. Daten aus Fogh 2012 und Gottrup 2008

Morphingel vs. wirkstofffreies Gel

Bastami et al. (2012) führten eine zweiarmige cross-over-Pilotstudie mit 17 TN mit schmerzhaften UCV/UCM durch und wurde ausgeschlossen.

2.17.13 Aktivkohlekompressen Synthese 2011

*Welchen Effekt hat die Anwendung von Aktivkohle auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keiner Anwendung von Aktivkohle bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Burckhardt M., Rüttermann M.

Tabelle 94: Aktivkohlekompressen

Evidenz	1 RCT Kerihuel 2010 (Kerihuel, 2010)
----------------	---

Wirksamkeitsprinzip	Aktivkohle besitzt eine hochporöse Struktur mit einer großen inneren Oberfläche. Durch diese Eigenschaft ist sie in der Lage, Geruchsmoleküle und Bakterien an sich zu binden (Adsorption).
Anwendungshinweise	Die Kohle ist in der Regel mehrschichtig mit verschiedenen, mehr oder weniger stark saugenden, Materialien verarbeitet und darf normalerweise nicht zerschnitten werden. Aktivkohle beinhaltende Wundauflagen werden bei mäßig bis stark exsudierenden Wunden mit Geruchsentwicklung eingesetzt und je nach Exsudataufkommen gewechselt.

Hintergrundtext:

In der multizentrisch ausgeführten RCT von Kerihuel 2010 (Kerihuel, 2010) wurde eine silberhaltige Kohlewundauflage (befeuchtet mit Kochsalzlösung) mit Hydrokolloid verglichen. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit venösen Ulcera. Alle Patient*innen erhielten das gleiche Kompressionssystem.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Reduktion der Wundfläche (cm²) innerhalb von vier Wochen. Die relative Verkleinerung der Wundfläche (%) und die relative Abnahme von nekrotischen Belägen wurden als sekundäre Endpunkte festgelegt.

Die Gruppen waren vergleichbar. Nur ein kleiner Teil der Patient*innen hatte zu Beginn der Intervention sichtbare Nekrosen (je zwei Patient*innen pro Studienarm) oder Wundbeläge, keine der Wunden wies eine starke Exsudation auf.

Die Methoden zur Randomisierung, Behandlung und Erhebung der Messwerte sind gut beschrieben. Es erfolgte eine verblindete Zuteilung und Auswertung.

Die Ergebnisse der Studie waren zu allen Endpunkten und Messzeitpunkten nicht signifikant.

Die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) der Reduktion der Wundfläche unterschied sich nach vier Wochen nicht signifikant in den beiden Gruppen (SMD 0,39; 95%-KI -0,12 bis 0,91). Dies gilt ebenfalls hinsichtlich des prozentualen Flächenunterschieds (SMD -0,34; 95%-KI -0,85 bis 0,17).

In der Kontrollgruppe wurden signifikant mehr Probleme verzeichnet (Mazeration, Ekzeme, Hautirritationen, Blutung bei Verbandentfernung, Infektion und Schmerz) (RR 0,25; 95%-KI 0,11 bis 0,85). Dies liegt möglicherweise daran, dass Hydrokolloide nur für einen Teil der Wunden richtig indiziert waren und ein anderer Verband als Vergleichsmedium geeigneter

gewesen wäre. Die Beschreibung des Ausgangszustandes von Wunde und Umgebung liegt nicht im Detail vor.

Weitere Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Leitlinie entsprechen, konnten weder zu reinen Kohlekompressen noch zu Kombinationsprodukten mit Aktivkohle identifiziert werden.

Tabelle 95: GRADE Evidenzprofil Aktivkohlekompressen

Author(s):

Date: 2011-12-14

Question: Should charcoal dressings be used in patients with leg ulcers?

Settings:

Bibliography: Kerihuel JC. Effect of activated charcoal dressings on healing outcomes of chronic wounds. J Wound Care. 2010 May;19(5):208, 210-2, 214-5.

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Charcoal dressings	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Absolute reduction in wound area (follow-up 4 weeks; measured with: wound tracing, sqcm; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	30	30	-	SMD 0.39 higher (0.12 lower to 0.91 higher) ²	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Relative reduction in wound area (follow-up 4 weeks; measured with: wound tracing, sqcm; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	30	30	-	SMD 0.34 lower (0.85 lower to 0.17 higher) ²	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Local adverse events (follow-up 4 weeks)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	5/30 (16.7%) ³	20/30 (66.7%) ⁴	RR 0.25 (0.11 to 0.58)	500 fewer per 1000 (from 280 fewer to 593 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Small number of patients included

² Calculated based on median, range and number of patients (Hozo et al. BMC Med Res Meth 2005 5:13)

³ Authors reported 13.3 % (1 wound infection, 2 wound aggravation 1, pain 1, skin irritation)

⁴ Authors reported 33.3 % (9 maceration/high exudation level, 1 wound infection, 5 eczema, 1 pain, 3 skin irritation, 1 bleeding at dressing removal)

2.17.14 Aktivkohlekompressen Synthese 2022

Es wurden keine weiteren RCTs im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert. Die in LL Version 2012 berücksichtigte RCT enthält zu wenige Teilnehmer*innen für einen geeigneten Vergleich.

2.17.15 Lokale Antibiotika Synthese 2022

Lokal angebrachte Antibiotika wurden in zwei CSRs zu DFU (Dumville et al., 2017) und UCV (O'Meara et al., 2014) (beide mit und ohne Infektionszeichen) untersucht. Beide CSRs schlossen zudem andere antimikrobiell wirksame Substanzen (z.B. Silber, Honig oder Antiseptika) ein, die in anderen Kapiteln dieser Leitlinie separat behandelt werden.

DFU: Im CSR von Dumville (Dumville et al., 2017) sind drei RCTs zum Thema „Antibiotika“ (auch systemisch) eingeschlossen, von denen keine den Einschlusskriterien dieser Leitlinie entspricht. Die Cochrane-Autor*innen konnten keine Überlegenheit von lokaler Antibiotikatherapie im Vergleich zu anderen antimikrobiellen Behandlungen feststellen. Die kleine RCT von (Lipsky et al., 2012) untersuchte Gentamicin-Kollagen-Schwamm, zeigte keinen Unterschied im Abklingen von Infektionszeichen und entspricht für sich nicht den Einschlusskriterien der Leitlinie (57 TN).

Ein weiteres SR aus dem Jahr 2018 (Marson et al., 2018) brachte keine neuen Erkenntnisse und wurde ausgeschlossen.

UCA/UCV: Im CSR von O'Meara (O'Meara et al., 2014) wurden drei RCTs eingeschlossen, die Mischungen mit Antibiotika untersuchten. Zwei der RCTs sind mehr als 30 Jahre alt, sehr ungenau beschrieben und enthalten Mischungen aus antibiotischen Wirkstoffen (Chloramphenicol oder Framycetinsulphate) und Enzymen. Es zeigte sich, dass die Wundheilung im Vergleich zu reiner Enzymanwendung mit antibiotischen Wirkstoffen schlechter bzw. nicht verbessert wurde. In Bezug auf andere Endpunkte wurden keine Unterschiede festgestellt. Eine RCT aus dem Jahr 2010 (Binic 2010 in (O'Meara et al., 2014)) untersuchte lokale Antibiotika (je nach Sensibilität) im Vergleich zu einer Kräutersalbe, die unseres Wissens nach nicht zur Wundbehandlung zugelassen ist. Es zeigte sich kein Unterschied in den Gruppen und die Studie war ebenfalls nur sehr ungenau berichtet (O'Meara et al., 2014). Auf eine Zusammenfassung in GRADE wurde verzichtet.

Weder über das CSR von O'Meara noch über die Literaturrecherche zur Leitlinie wurden weitere RCTs im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert.

2.17.16 Kollagen, Hyaluronsäure Synthese 2011

*Welchen Effekt hat die Anwendung von Kollagen/Hyaluronsäure auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keiner Anwendung von Kollagen/Hyaluronsäure bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Rüttermann M., Sorg H.

Tabelle 96: Kollagen/Hyaluronsäure/NOSF

Evidenz	<p>1 systematische Übersichtsarbeit Hinchliffe et al. 2008 (Hinchliffe et al., 2008) daraus 1 RCT (Veves et al., 2002)</p> <p>1 RCT DiMauro et al. 1991 (Di Mauro et al., 1991)</p> <p>1 systematische Übersichtsarbeit Barber et al. 2006 (Barber et al., 2006) daraus 2 RCTs (Veves et al., 2002, Vin et al., 2002)</p> <p>1 RCT Schmutz et al. 2008 (Schmutz et al., 2008)</p> <p>1 RCT Donaghue et al. 1998 (Donaghue et al., 1998)</p>
Wirksamkeitsprinzip	Die Substrate, also die Eiweiße im Kollagen oder die Zucker bei der Hyaluronsäure, sollen, da sie körpereigenen Stoffen ähneln, mit der Wunde interagieren und via Chemotaxis oder Beeinflussung von Matrix-Metalloproteinasen die Wundheilung verbessern.
Anwendungshinweise	Die Kollagenpräparate können in der Wunde verbleiben und werden im Idealfall resorbiert. Ein Sekundärverband ist erforderlich. Angaben der Hersteller*innen zu NOSF, Kollagen und Hyaluronsäure beachten.

Hintergrundtext:

In einem systematischen Review-Artikel zum diabetischen Fußulcus zeigt sich kein Unterschied zwischen Kollagen oder Cellulosepräparaten und feuchter Gaze (Hinchliffe et al., 2008). Eine RCT (Di Mauro et al., 1991) vergleicht Kollagen mit Hyaluronsäure, beschreibt aber nicht, wie viele Patient*innen in der Kontrollgruppe und wie viele in der Behandlungsgruppe sind, sodass hier keine Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Ein systematischer Review-Artikel zu biologisch hergestellten Hautersatzmaterialien (Barber et al., 2006) untersucht den Effekt von Kollagen in Kombination mit oxidiert regenerierter Cellulose auf die Wundheilung. Zwei Studien aus diesem Review betreffen die Patient*innengruppe dieser Leitlinie (Vin et al., 2002, Veves et al., 2002). Bei 276 Patient*innen

mit diabetischen Fußulcera wurde das Material mit Kompressen, getränkt mit physiologischer Kochsalzlösung, verglichen (Veves et al., 2002). Eine weitere Studie untersucht das Kollagen in Kombination mit oxidiertes, regeneriertes Cellulose im Vergleich zu Fettgaze an 72 Teilnehmenden mit Ulcus cruris. In beiden Studien wurden keine signifikanten Vorteile des Kollagens in Kombination mit oxidiertes, regeneriertes Cellulose nachgewiesen.

In einer Studie, die ein Kollagen-Alginat bei 75 Patient*innen mit diabetischen Fußulcera mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchteten Kompressen vergleicht, findet sich kein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Wundheilung in einem Beobachtungszeitraum von acht Wochen (Donaghue et al., 1998) . Die Studie hat ein breites Konfidenzintervall.

Eine Studie, die Nano-Oligosaccharid-Faktor (NOSF) mit Kollagen in Kombination mit oxidiertes regeneriertes Cellulose vergleicht (Schmutz et al., 2008), zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil des NOSF bezüglich der Verkleinerung der Wunde und der Wundheilung. Die Qualität der Studie ist jedoch eingeschränkt. Randomisierungs- und Verblindungsmethoden sind nicht ausreichend beschrieben und es wird ausschließlich ein Vergleich zwischen zwei Wundaufgaben erstellt, von denen keine in anderen Studien einen Vorteil gegenüber einer Standardbehandlung gezeigt hat.

Eine weitere Studie zu einem Gel mit Hyaluronsäure als Bestandteil (Abbruzzese et al., 2009) wurde ausgeschlossen, da das Produkt in Deutschland nicht erhältlich ist.

Insgesamt ergibt sich aus der vorhandenen Datenlage kein Beweis für eine Verbesserung der Wundheilung durch Kollagen, Hyaluronsäure oder Nano-Oligosaccharid-Faktor (NOSF) in/als Wundaufgaben.

Tabelle 97: GRADE Evidenzprofil Kollagen 1

Author(s): Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Arch Surg 2002; 137: 822–827.
Date: 2010-07-06
Question: Should Hydrofibre (cellulose/collagen dressing) vs saline moistened gauze be used for diabetic foot ulcers?
Settings:
Bibliography: Hinchliffe R.J., Valk G. D., Apekvist J., Armstrong, D. G., Bakker, K. Game, F. L., Hartemann-Heurtler, A., L'ondahl, M., Price, P. E., van Houtum, W. H. Jeffcoate, W. J. 2008, A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(Suppl 1): S119–S144.

No of studies	Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance	
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hydrofibre (cellulose/collagen dressing)	Saline moistened gauze	Relative (95% CI)	Absolute			
Healing (follow-up 12 weeks)													
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/138 (0%) ²	0/138 (0%)	0%	0.3	-	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%			-		

¹ Study quality: 2/9. High dropout rate (27%) and suboptimal off-loading strategy.
² Figures adjusted for dropout not reported in systematic review.
³ No significant difference in healing: 37.0% for intervention versus 28.3% for control (p>0.05).

Tabelle 98: GRADE Evidenzprofil Kollagen 2

Author(s): Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Archives of Surgery 2002; 137(7): 822-827.
Date: 2010-04-29
Question: Should Promogran™ vs Isotonic saline gauze be used for diabetic foot ulcers?
Settings:
Bibliography: Barber C, et al. Bioengineered skin substitutes for the management of wounds: a systematic review. ASERNIP-S Report No. 52. Adelaide, South Australia: ASERNIP-S, August 2006.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Promogran™	Isotonic saline gauze	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound closure (follow-up 12 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	51/138 (37%)	39/138 (28.3%)	RR 1.31 (0.93 to 1.85) ²	88 more per 1000 (from 20 fewer to 240 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		

¹ A total of 276 patients from 11 centres were enrolled and randomised to two groups of 138 patients each after being stratified based on wound size. The method of randomisation was not detailed, and no blinding procedures were reported. The statistical analyses that were utilised were appropriate for parallel-group comparisons and post hoc analysis. Additionally, an intention-to-treat analysis was carried out, although patient flow was not well detailed. Follow-up occurred weekly for 12 weeks. However, a large number of patients did not complete the study- 25% of Promogran™ patients and 39% of control patients. The study was supported by a grant from Johnson & Johnson Wound Management.

² CI not reported and has been calculated independently

Tabelle 99: GRADE Evidenzprofil Kollagen 3

Author(s): Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. Journal of Wound Care 2002; 11(9): 335-341.
Date: 2010-04-29
Question: Should Promogran™ vs Compression with petrolatum gauze be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography: Barber C, et al. Bioengineered skin substitutes for the management of wounds: a systematic review. ASERNIP-S Report No. 52. Adelaide, South Australia: ASERNIP-S, August 2006.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Promogran™	Compression with petrolatum gauze	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound closure at 12 weeks (follow-up 1 months¹)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	15/37 (40.5%)	11/36 (30.6%)	RR 1.33 (0.72 to 2.49) ³	101 more per 1000 (from 86 fewer to 455 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		-		

¹ At least

² One study (Vin et al. 2002) reported on the use of Promogran™ compared with standard compression therapy. The study population of 73 patients were recruited from 14 centres across France and randomised into the two study groups, with the method of allocation not reported. There was no significant difference in baseline characteristics between the two groups, although the statistical methods used to determine this were not detailed. The wound tracings and measurements throughout the study were undertaken by an assessor who was blinded to the treatment. Adequate statistical methods were reported when analysing the results, with significance levels defined. Although no a priori power analysis was performed, the authors state that a minimum of 30 patients per group was empirically proposed as sufficient to detect a favourable trend in the Promogran™ group. Intention-to-treat analysis was reported and adverse events were briefly described, giving reasons for patients having changed groups, although the time at which they changed was not reported. The trial included a follow-up period of 12 weeks, during which 19 patients were lost from the study, with reasons detailed. The study was funded by Johnson & Johnson Wound Management, France.

³ CI not reported and has been calculated independently

Tabelle 100: GRADE Evidenzprofil Kollagen 4

Author(s):
Date: 2010-07-05
Question: Should collagen-alginate vs saline be used for non-ischaeamic foot ulcers?
Settings:
Bibliography: Donaghue VM, Chrzan JS, Rosenblum BI, Giurini JM, Habershaw GM, Veves A. Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. Adv Wound Care 1998; 11: 114-119.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Collagen-alginate	Saline	Relative (95% CI)	Absolute		
healing (follow-up 8 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	24/50 (48%) ³	9/25 (36%) ⁴	RR 1.33 (0.73 to 2.42)	119 more per 1000 (from 97 fewer to 511 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		-		
mean reduction in ulcer area (follow-up 8 weeks; measured with: mean % reduction in ulcer area; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	50	25	-	MD 20 higher (0 to 0 higher) ⁵	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Study quality was 5/9. Open label study. No further details given.

² Large CI.

³ Levels of evidence = 1+ (SIGN).

⁴ Events calculated from reported results.

⁵ Final reduction of ulcer area in intervention was 81%

Tabelle 101: GRADE Evidenzprofil Kollagen/NOSF

Author(s):

Date: 2011-08-24

Question: Should nano-oligosaccharide factor (NOSF) vs oxidised regenerated cellulose (Promogran®) be used for venous leg ulcers?

Settings: Hospitals, wound specialised centres, outpatients

Bibliography: Schmutz JL, Meaume S, Fays S, Ourabah Z, Guillot B, Thirion V, et al. Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial. International Wound Journal 2008 Jun;5(2):172-82.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nano-oligosaccharide factor (NOSF)	Oxidised regenerated cellulose (Promogran®)	Relative (95% CI)	Absolute		
Relative reduction of wound area (follow-up 12 weeks; measured with: planimetry; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	57	60	-	median 41.5 higher (0 to 0 higher) ²	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Absolute reduction of wound area (follow-up 12 weeks; measured with: planimetry; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	57	60	-	median 3.2 higher (0 to 0 higher) ³	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Healing rate (follow-up 12 weeks; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	very serious ^{1,4}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	57 ⁴	60 ⁴	-	median 0.056 higher (0 to 0 higher) ⁵	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Chance to reach a 40 % wound area reduction (follow-up 12 weeks; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	very serious ^{1,4}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	57 ^{4,6}	60 ^{4,6}	-	21 higher (0 to 0 higher) ⁷	⊕⊕OO LOW	NOT IMPORTANT

¹ Not enough details on randomisation sequence generation, concealment of allocation, and blinding.

² Median of area reduction (%). ITT analysis (117 patients): 54.4 % (NOSF) vs. 12.9 (Promogran®), p=0.0286. PP analysis (99 patients): 61.1 % vs. 7.7 %, p=0.0059

³ Mean wound area absolute reduction: 2.3 ± 10.2 cm² (NOSF) vs. 0.2 ± 10.4 cm² (Promogran®), p=0.01

⁴ Unclear if results of ITT analysis (57 patients treated with NOSF, 60 with Promogran®, 117 overall) or PP analysis (50, 49, 99) were reported.

⁵ Mean wound healing rate: -0.016 ± 0.285 cm²/day (NOSF) vs. 0.075 ± 0.475 cm²/day (Promogran®), p=0.029

⁶ Authors reported the number of leg ulcer rather than number of patients.

⁷ "Overall, 56 % of leg ulcers treated with the NOSF matrix reached the 40 % wound area reduction endpoint compared with 35 % in the control group (p=0.022)." Median time to 40 % wound reduction was 42 (NOSF) vs. 84 (Promogran®) days.

2.17.17 „proteasemodulierende“ Wundprodukte Synthese 2022

Es wurde eine Vielzahl von Wundaufgaben entwickelt, die das Ziel verfolgen, einen wundheilungsbeeinträchtigenden Proteasenüberschuss in der Wunde zu beeinflussen. Bislang gilt die Proteasenaktivität nicht als verlässlicher prognostischer Faktor bezüglich der Wundheilung (Westby et al., 2018b). Dem Ansatz der Cochrane-Gruppe um Westby (2018) folgend, werden unter dem Begriff „proteasemodulierend“ Wundprodukte (PMWP) zusammengefasst, welche auf folgenden Wirkstoffen basieren:

Stärke, Kollagen mit und ohne oxidierte regenerierte Zellulose, Lipidkolloid-Wundverbände (TLC) mit NOSF (Nano Oligosaccharidfaktor / Sucrose Octasulfat) und ähnliche Produkte. In Anlehnung an die Synthese aus 2011 werden in diesem Kapitel auch Hyaluronsäuren behandelt.

Proteasemodulierende Produkte im Vergleich zu wirkstofffreien Produkten

DFU: Ein SR (Chicone et al., 2018) aus dem Jahr 2018 untersuchte Kollagen mit oxidiert regenerierter Zellulose bei DFU. In diesem Review wurden keine weiteren RCTs identifiziert und die Autor*innen kommen zu dem Schluss, dass die Evidenz unzureichend ist. Eine 2019 publizierte RCT (Park et al., 2019), in der Kollagen mit Schaumstoffwundverband bei DFU verglichen wurde, untersuchte nur 30 Personen und wurde daher ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurde eine 2020 publizierte Studie (Djavid et al., 2020), in der Kollagen im Vergleich zu NaCl-getränkten Kompressen bei 61 Personen mit DFU untersucht wurde.

Die 2018 publizierte „Explorer“-RCT (Edmonds et al., 2018, Lázaro-Martínez et al., 2019) untersuchte einen TLC-NOSF, einen Lipidkolloid-Wundverband (TLC), beschichtet mit Sucrose Octasulfat (Nano Oligosaccharidfaktor, NOSF) im Vergleich mit TLC-Wundverband gleichen Aufbaus ohne NOSF bei DFU (TEXAS Klassifikation IC, IIC, keine Infektion). Die Studie wurde in mehreren Zentren und EU-Ländern durchgeführt. In der Studie wurde bei hoher Qualität der Evidenz eine höhere Anzahl an abgeheilten Wunden (OR 2,60 (95% KI 1,43-4,73)) und eine um 60 Tage kürzere Abheilungszeit ($p=0,029$) beobachtet. Für die Wundflächenreduktion zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für die Intervention (moderate Qualität der Evidenz). In der Lebensqualität und bzgl. Nebenwirkungen und Amputationen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (moderate Qualität der Evidenz) (vgl. Tabelle 103).

Im Jahr 2020 wurde ein weiteres SR (Dissemond et al., 2020) publiziert, in dem RCTs zu Matrix-Metalloproteinase-Inhibitoren-Produkten untersucht wurden. In diesem SR wurden

keine neueren Studien zu DFU als die zuvor genannten eingeschlossen und die Schlussfolgerungen sind für die Einzelstudien weitgehend vergleichbar. Von einer Meta-Analyse sahen Dissemond et al. aufgrund großer klinischer Heterogenität ab. Das Review wurde daher nicht weiter berücksichtigt.

UCV: Ein CSR (Norman et al., 2016) untersuchte, in wie weit eine Therapie, die an die Proteasenaktivität in der Wunde angepasst ist (Test and treat strategy), bei UCV wirksam ist. Es konnte zu diesem Thema identifiziert werden. Proteasemodulierende Produkte (PMWP) bei UCV wurden zudem in einem CSR von Westby (Westby et al., 2016) untersucht. Entsprechend der Forschungsfrage wurden proteasemodulierende Produkte gemeinsam in einer Meta-Analyse zusammengefasst und miteinander verglichen. Die Autor*innen führten mehrere Meta-Analysen durch, in denen Kollagen vs. wirkstofffreie Wundauflage (Andriessen et al., 2009, Vin et al., 2002, Romanelli et al., 2015b), TLC-NOSF-Wundverband (auf Schaumstoffgrundlage) vs. TLC -Wundverband auf Schaumstoffgrundlage ohne NOSF (Meaume et al., 2012) sowie proteasemodulierende Dauerbefeuchtung vs. Hydrogel (Humbert et al., 2014) in Bezug auf Adverse Events zusammengefasst wurden. Unabhängig von der Kontrollintervention zeigte sich kein Vorteil für PMWP in Bezug auf die Wundheilung innerhalb 12 Wochen (RR 1,28 (95% KI 0,95-1,71), 4 RCTs, geringe Qualität der Evidenz), jedoch auch kein Unterschied in der Anzahl unerwünschter Ereignisse (RR 1,03 (95% KI 0,75-1,42), 5 RCTs, geringe Qualität der Evidenz) (alle GRADE-Analysen in (Westby et al., 2016)). Die Autor*innengruppe (Westby et al., 2018a) konnte auch auf Basis von Beobachtungsstudien keinen Zusammenhang zwischen der Proteasenaktivität und der Wundheilung bei UCV feststellen.

Das SR (Dissemond et al., 2020) schloss keine weiteren als die zuvor genannten Studien bei UCV ein. Von einer Meta-Analyse wurde hier abgesehen.

Die ebenfalls im CSR von Westby et al. (2016) eingeschlossene RCT von Meaume et al. (2012) wird hier gesondert betrachtet. In der RCT wurde ein Lipidkolloid-Schaumstoffwundverband (TLC), beschichtet mit Sucrose Octasulfat (Nano Oligosaccharidfaktor, NOSF) mit TLC-Schaumstoffwundverband ohne NOSF bei insgesamt 187 Personen verglichen. Die Studie weist selbst kein nennenswertes Risk of Bias auf. In der Anzahl abgeheilter Wunden zeigt sich nach 8 Wochen kein Unterschied (RR 0,87 (95% KI 0,30-2,48), moderate Qualität der Evidenz). Meaume et al. berichten von einer signifikant besseren Wundflächenreduktion ($p=0,002$) (moderate Qualität der Evidenz), weniger Schmerzen ($p=0,022$) (niedrige Qualität der Evidenz) und keinem Unterschied bezüglich der Lebensqualität ($p=0,07$) (moderate Qualität der Evidenz) (Meaume et al., 2012, Meaume et

al., 2017) (GRADE Tabelle 102). Eine auf dieser Studie beruhende Kostenanalyse (Augustin et al., 2016) ermittelte keinen wesentlichen Unterschied im Gesamt-Ressourcenverbrauch, wenn alle TN betrachtet werden (IG 557 €, KG 526 € (keine SD)). Es ist nicht ausreichend beschrieben, wie viel Verbandmaterial in die Analyse einging und inwieweit die Ressourcen systematisch erfasst wurden. Die ebenda berichtete Kosten-Wirksamkeitsanalyse wird nicht näher betrachtet, da der Wirksamkeitsnachweis für den Endpunkt „Kompletter Wundverschluss“ nicht gegeben ist. Diese und eine weitere Kostenanalyse zu proteasemodulierenden Produkten werden im CSR aus vergleichbaren Gründen (Westby et al., 2016) als geringe Qualität der Evidenz bewertet (auf GRADE verzichtet).

UCA: Es wurde keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie ermittelt.

Tabelle 102: GRADE – TLC-NOSF-Wundverband auf Schaumstoffgrundlage vs. TLC-Wundverband auf Schaumstoffgrundlage bei UCV

Bibliographie: Meaume et al. (2012), Meaume et al. (2017)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	TLC-NOSF-Schaumstoffwundverband	TLC-Schaumstoffwundverband ohne NOSF	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Wundheilung innerhalb 8 Wochen

1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	6/93 (6.5%)	7/94 (7.4%)	RR 0.87 (0.30 bis 2.48)	10 weniger 1.00 (von 52 weniger bis 110 mehr)	⊕⊕⊕ ○ MODE RAT	
----------------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	-------------	-------------	-----------------------------------	---	-------------------------	--

Lebensqualität (Follow up: Mean 8 Wochen; bewertet mit: VAS EQ-5D)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	"The final EQ-VAS score was also higher in the test group (72.1±17.5 versus 67.3±18.7 in the control group) without reaching the statistical threshold in this study (p=0.072)." (Meaume et al. 2014)			⊕⊕⊕ ○ MODE RAT	
----------------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---	--	--	-------------------------	--

Pain Discomfort Dimension (Follow up: Mean 8 Wochen; bewertet mit: EQ-5D)

1 ^d	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^{b,e}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	For the pain/discomfort dimension, the documented values were 1.53±0.53 versus 1.74±0.65 (p=0.022).			⊕⊕○ ○ NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	-----------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---	--	--	---------------------	--

Wundflächenveränderung (Follow up: Mean 8 Wochen; bewertet mit: [Area last – Areat t0]/Area t0] x 100 and expressed as a percentage (%).)

1 ^a	randomisierte	schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	[...] median relative WAR decreased by -58.3% in the test group and by -31.6% in the control group (difference:-26.7%; 95% KI for median difference: -38.3 to -15.1%; p =			⊕⊕⊕ ○	
----------------	---------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---	--	--	----------	--

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	TLC-NOSF-Schaumstoffwundverband	TLC-Schaumstoffwundverband ohne NOSF	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		
	klinische Studien						0.002. (Umgang mit 13% Missing Data in dieser ITT Auswertung nicht beschrieben). ITT LOCF Ergebnis laut Grafik vergleichbar.				MODERAT	

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

- a. Meaume et al. (2012)
- b. Niedriges Risk of Bias in Bezug auf Randomisierung und Zuteilung. Verblindung und Auswertung für diesen Endpunkt nicht genau beschrieben (double blind), kann jedoch aufgrund des gleichen Kontrollprodukts (ohne NOSF) abgenommen werden. ITT Analysen außer Für EQ-5D: IG 14% Lost to follow up; CG 18 % Lost to follow up
- c. Ungenügende Fallzahl für diesen Endpunkt wahrscheinlich.
- d. Meaume et al. (2017)
- e. Skaleniveau der Subscala nur bis 5 (nicht geeignet für Berechnung des Mittelwerts) . Schmerz wurde auch in MA in Westby berechnet (Schmerz bei letztem Verbandwechsel RR 0.99 [0.06, 15.56]).
- F f. Baseline Unterschiede in Ulcusgröße, attrition bias nicht ausgeschlossen

Tabelle 103: GRADE - TLC-Wundverband mit NOSF vs. TLC-Wundverband ohne NOSF bei DFU

Bibliographie: Edmonds et al. (2018)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Ander e Faktoren	TLC-Wundverband NOSF	TLC Wundverband ohne NOSF	Relativ (95 % KI)	Absolut (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss (Nachbeobachtung: 20 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	60/126 (47.6%)	30/114 (26.3%)	OR 2.60 (1.43 bis 4.73) ^c	218 mehr pro 1.000 (von 75 mehr bis 365 mehr)	⊕⊕⊕ ⊕ HOCH	KRITISCH
----------------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	---	--	------------------	----------

Zeit bis Wundverschluss

1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	"The estimated mean time to closure was 60 days (95% KI 47–75) longer in the control dressing group than in the sucrose octasulfate dressing group" p = 0.029 ^d			⊕⊕⊕ ⊕ HOCH	KRITISCH
----------------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	--	--	--	------------------	----------

Wundflächenreduktion (relativ, absolut) (Nachbeobachtung: 20 Wochen; bewertet mit: tracing (nicht berichtet wie))

1 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{b,e}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	"Furthermore, a greater reduction in absolute wound surface area and in relative wound surface area, and a faster wound re-epithelialisation wave were recorded in the sucrose octasulfate dressing group than in the control group by week 20" Absolute WFR p = 0.022, relative WFR p = 0.024			⊕⊕⊕ ○ MODE RAT	KRITISCH Wichtig
----------------	---------------------------------	------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	--	--	--	----------------------	---------------------

Lebensqualität (nachbeobachtung: 20 Wochen; bewertet mit: EuroQoL-5D-5L Index)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Ander e Faktoren	TLC-Wundverband NOSF	TLC Wundverband ohne NOSF	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		
1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^f	keine	At the end of the treatment period, quality of life was similar between groups and remained poor overall (mean EuroQol-5D-5L Index of 0.69 [SD 0.32] in the control dressing group and 0.63 [0.30] in the sucrose octasulfate dressing group [p=0.245]).		⊕⊕⊕ ○ MODERAT			

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds ratio

a. Edmonds 2017

b. Geringes risk of bias in Bezug auf Verblindung, Randomisierung und ITT Analyse. Firmenmitarbeiter hatten Zugriff auf Rohdaten, waren an Analyse aber nicht beteiligt. Alle Endpunkte wie vorab publiziert berichtet. Wunden der Interventionsgruppe leicht größer und tiefer.

c. Adjustiert für Land, Wundgröße, -dauer, Alter, Amputation in Vorgeschichte.

d. Adjustierung unklar

e. unklar wie Wundflächenveränderung gemessen wurde. Länderspezifische Variabilität von Autor*innen eingeräumt

f. für diesen Endpunkt möglicherweise zu geringe Fallzahl.

2.17.18 „proteasemodulierende“ Wundprodukte Hyaluronsäure Synthese 2022

Zu Hyaluronsäure wurde ein aktuelles SR herangezogen (Shaharudin und Aziz, 2016). In diesem SR wurden sowohl DFU als auch venöse und gemischtvenöse Ulcera untersucht.

DFU: Zu DFU wurden in der SR zwei RCTs aus den Jahren 2003 (Caravaggi et al 2003 in (Shaharudin, 2016), n=79) und 2011 (Ucciolo et al 2011 in (Shaharudin, 2016), n=160) identifiziert, in denen eine mit Hyaluronsäurederivaten versetzte Wundaufgabe mit Fettgaze verglichen wurde. Nach einer Beobachtungszeit von 77 bis 84 Tagen zeigt sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse eine Überlegenheit der Hyaluronsäure (RR 1,22 (95% KI 0,95-1,58)) in der Rate der abgeheilten Wunden (Shaharudin und Aziz, 2016) (GRADE Tabelle 104).

Tabelle 104: GRADE – Hyaluronsäurederivat-Wundauflage vs. Standardwundtherapie bei DFU

Bibliographie: Daten teils aus SR Shaharudin und Aziz (2016)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Hyaluronsäurederivat Wundauflage	Standardwundtherapie	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss 12 Wochen

2 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^d	keine	68/123 (55.3%)	52/116 (44.8%)	RR 1.22 (0.95 bis 1.58)	99 mehr pro 1.000 (von 22 weniger bis 260 mehr)	⊕⊕ ○○ LOW	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	----------------	----------------	--------------------------------	--	-----------------	--

Adverse events 20 Wochen

2	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{b,c}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^d	keine	" Both trials did nicht report pain as an outcome. Adverse events such as wound infection, inflammation, and worsening of ischaemia were reported mainly in control groups for both trials."				⊕⊕ ○○ LOW	
---	---------------------------------	------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	--	--	--	--	-----------------	--

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko; **MD:** Mean difference

- a. Caravaggi et al 2003, ; Uccioli et al. 2011. MA aus Shaharudin 2016
- b. Die größere der RCTs nicht verblindet, die kleinere attrition bias > 20% mit imbalance
- c. Keine Verblindung, Vergleichbarkeit der Gruppen nicht nachvollziehbar (in Uccioli 2011)
- d. Fallzahl für diese Endpunkte wahrscheinlich ungenügend

UCV: Zu UCV wurden in dem SR nur zwei ältere RCTs aus den Jahren 2004 und 2014 identifiziert. Beide Studien weisen ein sehr unklares Risk of Bias in Bezug auf Verblindung, Zuteilung zu den Gruppen und Auswertung auf. Die Wundflächenveränderung in beiden Studien ist nicht signifikant (entspricht GRADE niedrig, auf ausführliche GRADE Darstellung wird verzichtet) (Shaharudin und Aziz, 2016).

UCV/UCA gemischt: Im SR von Shaharudin (2016) zu Hyaluronsäure wurden 5 RCTs zu den Endpunkten „Wundheilung“ nach 8 bis 16 Wochen und „Schmerz“ trotz hoher klinischer und statistischer Heterogenität gepoolt. Es konnte kein Unterschied in der Wundheilung festgestellt

werden (RR 1,08 (95% KI 0,88-1,33)). Die Meta-Analyse wurde unter Ausschluss einer high Risk of Bias-Studie (Romanelli 2007) und einem random effects model für diese Leitlinie erneut durchgeführt. Dies führte zu einem vergleichbaren Ergebnis bei moderater Qualität der Evidenz (RR 1,36 (95% KI 0,84-2,19)) (siehe Abbildung 4) (für GRADE übernommen, siehe Tabelle 105).

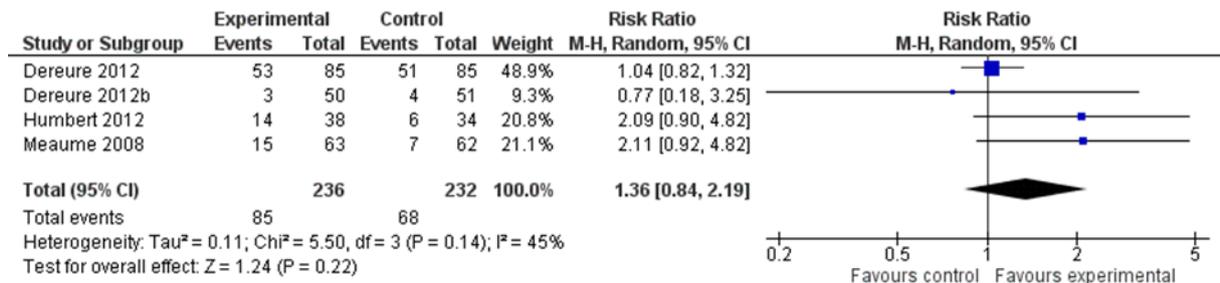


Abbildung 4: HA vs. keine HA bei UCM - Endpunkt „Wundheilung“

Die Meta-Analyse zur Schmerzintensität zeigt einen Vorteil für Hyaluronsäure (Shaharudin und Aziz, 2016), was aufgrund der Subjektivität der Messungen sehr vorsichtig als niedrige Qualität der Evidenz interpretiert werden muss.

Eine 2021 durchgeführte RCT (Mikosinski et al., 2021) mit geringem Risk of Bias untersuchte hyaluronsäurehaltige Creme (2%), abgedeckt mit steriler Gazekompressen im Vergleich zu einer Placebo-Creme bei 146 Patient*innen mit venösem oder gemischt-venösem Ulcus. Alle Patient*innen erhielten Kompression und eine vergleichbare Behandlung. Nach der Beschreibung wurden außer der Creme keine modernen Wundaufgaben eingesetzt. Sie berichten eine signifikant schnellere Abheilung innerhalb 20 Wochen in der Interventionsgruppe (26/83) (RR 2,1 (95% KI 1,15-3,90), ITT-Analyse) (moderate Qualität der Evidenz) im Vergleich zur Kontrollgruppe (12/81), keine signifikanten Unterschiede in den Nebenwirkungen oder AEs (siehe GRADE Tabelle 106). Die Daten zur Auswertung zum Endpunkt „Wundheilung“ nach 8 bzw. 12 Wochen sind ungenau berichtet und lassen zudem vermuten, dass der Unterschied in kürzerem Zeitraum als 20 Wochen geringfügiger war. Aus diesem Grund wurde von einer Meta-Analyse mit den beiden RCTs von (Dereure et al., 2012) und (Humbert et al., 2012) abgesehen, die Follow ups von 8 Wochen berichteten. Da von der aktuellen Studie keine Studienregistrierung gefunden wurde, besteht die Möglichkeit eines Reporting Bias.

Tabelle 105: GRADE - Hyaluronsäurederivat-Wundaufgabe vs. Standardwundtherapie bei UCM

Bibliographie: Daten teils aus Shaharudin und Aziz (2016)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Hyaluronsäurederivat Wundauflage	Standardwundtherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Schmerzintensität (nachbeobachtung: Bereich 42 Tage bis 60 Tage; bewertet mit: VAS 0-100)

3	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	schwerwiegend ^{b,c,d}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	132	133	-	MD 6.68 Punkte weniger (11.1 weniger bis 2.46 weniger)	⊕⊕○ ○ NIEDRIG	
---	---------------------------------	----------------------------	--------------------------------	---------------------	---------------------	-------	-----	-----	---	---	---------------------	--

Wundflächenveränderung 6-8 Wochen

2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^e	keine	Nevertheless, the first study, involving 72 patients, reported a statistical beneficial effect favouring HA-containing dressings compared with non-HA dressings (MD=-4.14 (95% KI: -5.09 to -3.19)) in reducing wound area. ¹⁵ In contrast, the second study which involved 103 patients reported that there was no significant difference between the two groups (MD= 0.10 (95% KI: -2.29 to 2.49)).			⊕⊕○ ○ NIEDRIG	
---	---------------------------------	---------------------	----------------------------	---------------------	----------------------------	-------	--	--	--	---------------------	--

Adverse Events

4 ^c	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^g	keine	Four trials reported adverse events occurring in both groups such as infection, inflammation, itching, pain, rash, eczema, wound haemorrhage, bleeding, and hypersensitivity. ^{15-17,28} These trials reported adverse events either as number of adverse events or number of patients who experienced adverse events. Additionally, most trials did not provide adverse event data.			⊕⊕○ ○ NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	---------------------	----------------------------	---------------------	----------------------------	-------	---	--	--	---------------------	--

Kompletter Wundverschluss (random effects model)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Hyaluronsäurederivat Wundaufgabe	Standardwundtherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		
4 ^{h,i}	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^{f,j}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	85/236 (36.0%)	68/232 (29,3%)	RR 1.36 (0.84 bis 2.19) ^h	106 mehr pro 100 (von 47 weniger bis 349 mehr)	⊕⊕⊕ ○ MODE RAT	

KI: Konfidenzintervall; **MD:** Mean difference; **RR:** Relatives Risiko

- a. Messung subjektiv Kenntnis der Therapie muss zum Teil vermutet werden.
- b. siehe narrative Ergebnisse. Unterschiedliche Therapieregime
- c. Basierend auf Shaharudin 2016
- d. $I^2=26\%$
- e. Jede Studie für sich zu wenige Patient*innen (n =89 und n= 125)
- f. Patient*innen in Bezug auf Intervention/Kontrollintervention sehr unterschiedlich
- g. Für diesen Endpunkt zuwenig Power
- h. Eigene MA bas. auf Ergebnisdaten aus Shaharudin 2016: $I^2=45\%$ random effects model
- i. Dereure 2012; Dereure 2012a; Humbert 2012; Meaume 2008 (Daten aus Shaharudin 2016 (Ausschluss Romanelli 2007 wegen high risk of bias)
- j. $I^2=45\%$

Tabelle 106: GRADE - Hyaluronsäure-Creme 2% vs. Placebo-Creme bei UCV/ UCM ohne klinische Zeichen einer Wundinfektion

Bibliographie: Mikosinski et al. (2021)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Ander e Faktoren	Hyaluronsä ure Creme 2%	Place bo Creme	Relat iv (95% KI)	Absol ut (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss (nachbeobachtung: 20 Wochen; bewertet mit: Verblindete Auswertung)

1 ^a	randomisier te klinische Studien	nicht schwerwieg end ^b	nicht schwerwieg end	nicht schwerwieg end	schwerwieg end ^c	keine	26/83 (31.3%)	12/81 (14.8 %)	RR 2.03 (1.10 bis 3.77)	153 mehr pro 1.000 (von 15 mehr bis 410 mehr)	⊕⊕⊕ ○ Moderat	
----------------	----------------------------------	-----------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	-------	---------------	----------------	--------------------------------	--	-------------------------	--

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

a. Mikosinski 2021

b. Adäquate Randomisierung und Zuteilung in der verblindeten placebokontrollierten Studie. ITT Auswertung.

c. Konfidenzintervall knapp an der O Effektlinie, Fallzahl ausreichend

2.17.19 Keratinhaltige Produkte Synthese 2022

Jull et al. (Jull et al., 2020b) untersuchten in einer gut durchgeführten RCT eine aus Wolle hergestellte keratinhaltige Wundauflage (Keramatrix) im Vergleich zu Standardwundbehandlung bei langsam heilenden UCV. Nach einer zweiwöchigen Anlaufphase, in der teilnehmende Personen ausgeschlossen wurden, die entweder das Kompressionsprocedere nicht umsetzten oder schnell heilende Wunden hatten, erfolgte eine Randomisierung von 143 Personen. Die keratinbasierte Wundauflage wurde mit NaCL angefeuchtet und als initiale Wundauflage verwendet (Ziel: wöchentlicher Wechsel und ergänzende Abdeckung je nach Exsudataufkommen). In der Kontrollgruppe wurden je nach klinischer oder Entscheidung der TN verschiedene Wundprodukte verwendet (Hydrogel, Hydrofaser, PU-Schaum usw.). Im primären Endpunkt „kompletter Wundverschluss“ nach 24 Wochen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Gruppen in der ITT-Analyse (IG 27/71 vs. KG 32/72) (RD -6,4% (95% KI -22,5%-9,7%)), was in einer nach Zentrum und

Prognoseindex adjustierten Analyse gleichblieb (RR 0,91 (95% KI 0,64-1,64)) (moderate Qualität der Evidenz). Die IG verzeichnete eine hohe Ausfallquote (n=24 vs. n=6) im Vergleich zur KG, was zu einem gegenteiligen, wenngleich ebenfalls nicht signifikanten Effekt in der PP-Analyse führte (RD 6,2% (95% KI -12,4%-24,9%))(moderate Qualität der Evidenz) (GRADE Tabelle 107). Es zeigte sich auch kein Unterschied in den anderen Endpunkten. Im Bereich der Lebensqualität wurden je nach genutztem Instrument widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Die Autor*innen weisen darauf hin, dass wegen Rekrutierungsschwierigkeiten die berechnete Fallzahl von 280 Personen nicht erfüllt wurde, halten es aber für unwahrscheinlich, dass sich das Ergebnis wesentlich verändert hätte.

Tabelle 107: GRADE - keratinhaltige Wundauflage vs. Standardwundtherapie bei UCV

Bibliographie: Jull et al. (2020a)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Keratinhaltige Wundauflage	Standardwundtherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Wundverschluss (Follow up: 24 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	27/71 (38.0%)	32/72 (44.4%)	RR 0.86 (0.58 bis 1.27) ^d	62 weniger (von 187 weniger bis 120 mehr)	⊕⊕⊕ ○ MODERAT	KRITISCH
----------------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	---------------	---	--	---------------------	----------

Zeit bis Wundheilung

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Keratinhaltige Wundauflage	Standardwundtherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		
1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	71 Teilnehmende	72 Teilnehmende	HR 0.80 (0.52 bis 1.23) [Zeit bis Wundheilung] ^e	-- pro 1.00 0 (von -- bis --)	⊕⊕⊕ ○ MODE RAT	
							-	0.0%		-- pro 1.00 0 (von -- bis --)		

Adverse Events (nachbeobachtung: 24 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{b,f}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	-/71	-/72	RR 1.19 (0.89 bis 1.59)	0 weniger pro 1.00 0 (von 0 weniger bis 0 weniger)	⊕⊕○ ○ NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	------	------	-----------------------------------	--	---------------------	--

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; HR: Hazard Ratio

a. Jull et al. 2020

b. Randomisierung ok, leichte Baseline Unterschiede wurden durch Adjustierung für prognostische Merkmale geprüft, verblindetes Outcomeassessment.

c. Fallzahl nicht erreicht, wahrscheinlich zu wenig Power.

d. Adjustiert für Zentrum und prognostische Marker (Margolis index score)

e. IG 309 Tage versus KG 159 Tage)

f. Erhebung unklar

2.17.20 Hämoglobin Synthese 2022

Durch die Recherche wurde eine RCT (Arenbergerova et al., 2013) identifiziert, die auch in einem CSR (Norman et al., 2018) eingeschlossen ist. Die RCT enthält nur 72 Personen mit chronischen Beinulcera venöser Ätiologie.

Die Interventionsgruppe erhielt eine 10%ige Hämoglobinlösung, gewonnen aus Schweineblut, als Spray aufbereitet. Das Hämoglobinspray wurde nach Wundreinigung und Desinfektion auf die Wunde aufgebracht, diese wurde anschließend mit einem luftdurchlässigen Wundverband versorgt. Die Kontrollgruppe erhielt statt des Hämoglobinsprays Kochsalzspray, bei sonst identischem Vorgehen. Die Studie weist ein sehr hohes Risk of Bias auf (keine Verblindung der die Wundflächen messenden Personen, Baseline-Daten nicht vergleichbar, Attrition Bias). Die Arenbergerova et al. berichten von einer signifikanten Wundflächenverkleinerung in der Therapiegruppe und einer Vergrößerung in der Kontrollgruppe (Daten zum Vergleich sprachlich widersprüchlich). Adverse Events sind widersprüchlich berichtet. Eine Wundinfektion in der Therapiegruppe wurde dieser in der finalen Analyse nicht zugerechnet. Die Daten zu Schmerz sind unzureichend berichtet. Auf eine GRADE-Darstellung wurde verzichtet.

Beim Endpunkt „Wundheilung“ konnte bei sehr niedriger Qualität der Evidenz kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (GRADE Tabelle 108). In der Interventionsgruppe verkleinerte sich die Wunde (Woche 0=18,6 cm² auf Woche 13=10,2 cm², $p<0,0001$). In der Kontrollgruppe hingegen vergrößerte sich die durchschnittliche Wundfläche (Woche 0=17,5 cm² auf Woche 13=20,2 cm²). Je nach Berechnungsart (absolute vs. relative Wundflächenveränderung) berichten Arenbergerova et al. von signifikanten bzw. nicht signifikanten Unterschieden (auf GRADE verzichtet, da SD unklar).

Tabelle 108: GRADE - Hämoglobinspray vs. Standardbehandlung bei UCV

Bibliographie: RCT: Arenbergerova et al. (2013)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
№ der Stud ien	Studiend esign	Risiko für Bias	Inkonsist enz	Indirekth eit	Fehlende Genauig keit	Ande re Fakto ren	Hämoglobi nspray	Standardbeh andlung	Rela tiv (95 % KI)	Abso lut (95% KI)		

Wundheilung (Follow up: Mean 13 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	Sehr schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	1/36 (2.8%)	0/36 (0.0%)	RR 3.00 (0.13 bis 71.28)	0 weniger bis 0 weniger 1.000 pro weniger	⊕○ ○○ sehr NIED RIG	
----------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	-------------	-------------	------------------------------------	--	---------------------------	--

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

a. Arenbergerova 2013

b. keine Angaben zu Randomisierung oder verdeckter Zuteilung, Mängel bei der Verblindung, sowohl auf Patient*innen-, als auch auf Erhebendenseite, attrition bias, Baselinedaten nicht vergleichbar

c. Geringe Fallzahl (n=72)

2.17.21 Wachstumsfaktoren Synthese 2011

*Welchen Effekt hat die Anwendung von Wachstumsfaktoren auf die Wundheilung von Patient*innen mit chronischen Wunden im Vergleich zu keiner Anwendung von Wachstumsfaktoren bzw. zu anderen relevanten Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Rüttermann M., Mirastschijski U.

Tabelle 109: PDGF

Evidenz	1 RCT Steed et al. 1995 (Steed et al., 1995)
	1 RCT Wieman et al. 1998 (Wieman et al., 1998)
	1 RCT Robson et al. 2005 (Robson et al., 2005)

1 HTA Bericht Buchberger et al. (Buchberger et al., 2010) daraus
1 RCT d’Hemecourt et al. 1998 (d’Hemecourt et al., 1998)
1 RCT Bhansali et al. 2009 (Bhansali et al., 2009)
1 RCT Hardikar et al. 2005 (Hardikar et al., 2005)

Wirksamkeitsprinzip	Becaplermin ist ein biotechnisch produzierter Wachstumsfaktor, der einer der drei Isoformen des Platelet derived growth factor entspricht. Er rekrutiert via Chemotaxis Granulozyten und Makrophagen und kann die Zellproliferation fördern.
Anwendungshinweise	Darf nur angewandt werden bei neuropathischen Ulcera bis maximal 5cm ² . Darf nicht angewandt werden bei PAVK, Entzündung oder Osteomyelitis. Angaben der Hersteller*innen zu Anwendung und weiteren Kontraindikationen, insbesondere Neoplasien jeglicher Art, sind zu beachten.

Hintergrundtext:

Bei einer klinischen Anwendungsstudie (Steed et al., 1995) geringer Qualität scheinen mit Becaplermin diabetische Ulcera besser abzuheilen als unter Placebo, jedoch ist die Dokumentation der Behandlung unzureichend. Vergleichbare Qualitätsprobleme gibt es in anderen Studien (Wieman et al., 1998), wobei die Zeit bis zum Abheilen der Wunde signifikant kürzer ist im Vergleich mit Placebo. Auch hier schränkt die Qualität der Studie die Aussagekraft deutlich ein. Dieses Qualitätsproblem findet sich bei vielen weiteren Studien und Anwendungsbeobachtungen, sodass diese nicht zu einer zuverlässigen Beurteilung von Becaplermin beitragen.

In einer RCT nach der Zulassung („post-marketing trial“) (Robson et al., 2005) wird im Vergleich von Becaplermin mit einem Verband statt Placebo kein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Wundheilung innerhalb eines Zeitraumes von 20 Wochen dargestellt.

Eine Übersichtsarbeit von Buchberger et al. (Buchberger et al., 2010) untersucht insgesamt sechs RCTs zu Becaplermin, von denen zwei bereits im vorangehenden Text beschrieben sind. Drei RCTs (d’Hemecourt et al., 1998, Bhansali et al., 2009, Hardikar et al., 2005) vergleichen Becaplermin mit Placebo-Gel, oder verschiedene Konzentrationen des Becaplermin-Gels miteinander. Ein RCT vergleicht Becaplermin mit einer extrazellulären Matrix, hergestellt aus Dünndarmsubmukosa von Schweinen, die als Biomaterial keinen Wundverband im Sinne dieses Kapitels darstellt. Die RCTs, die Becaplermin als 0,01%-Gel

mit 0,03%-Gel vergleichen (Wieman et al., 1998, d'Hemecourt et al., 1998), finden einen signifikanten Vorteil (RR 0,81; 95%-KI 0,67 bis 0,97) hinsichtlich der vollständigen Wundheilung für das 0,01%-Gel, wobei 202 Patient*innen mit 0,03%-Gel und 157 Patient*innen mit 0,1%-Gel über einen Zeitraum von 20 Wochen behandelt wurden. Die Studien zeigen deutliche Defizite bei der Zuteilung, Randomisierung und Verblindung. Diese beiden Studien und ein weiteres, oben bereits erwähntes RCT (Steed et al., 1995) vergleichen auch das 0,03%-Beclapernin-Gel mit dem Trägergel als Placebo, wobei ein signifikanter Vorteil (RR 0,86; 95%-KI 0,76 bis 0,98) hinsichtlich der vollständigen Wundheilung für das 0,03%-Gel gefunden wird. Insgesamt 263 Patient*innen wurden mit 0,03%-Gel und 252 Patient*innen mit dem Trägergel über einen Zeitraum von 20 Wochen behandelt. Die qualitativen Defizite der Studien bleiben dieselben. Der Vergleich 0,01%-Beclapernin-Gel mit dem Trägergel als Placebo erfolgt in vier RCTs (d'Hemecourt et al., 1998, Hardikar et al., 2005, Wieman et al., 1998, Bhansali et al., 2009), wobei bei einer Studie (55 Patient*innen in der Interventionsgruppe und 58 Patient*innen in der Vergleichsgruppe) ein signifikanter Vorteil (RR 0,42; 95%-KI 0,27 bis 0,66) hinsichtlich der vollständigen Wundheilung für das 0,01%-Gel in einem Zeitraum von zehn Wochen gefunden wird. Drei Studien (d'Hemecourt et al., 1998, Hardikar et al., 2005, Wieman, 2003) finden einen signifikanten Vorteil (RR 0,44; 95%-KI 0,37 bis 0,51) hinsichtlich der vollständigen Wundheilung für das 0,01%-Gel in einem Zeitraum von zwanzig Wochen. Insgesamt wurden in diesen drei Studien 212 Patient*innen mit 0,01%-Gel und 253 Patient*innen mit dem Trägergel behandelt. Diese Studien weisen deutliche methodische Mängel auf hinsichtlich Zuteilung, Randomisierung und Verblindung. Aufgrund der sehr schlechten Studienqualität sind die Ergebnisse nicht belastbar und nur eingeschränkt verwertbar. Es ergeben sich Hinweise auf Vorteile einer adjunkten Therapie mit Beclapernin bei diabetischen Ulcera für eine vollständige Wundheilung und die Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung. Demgegenüber stehen bekannte Nebenwirkungen:

In einem „Update of Safety Review of Regranex“ der FDA im Juni 2006 wird eine Erhöhung der Mortalität bei Patient*innen mit Krebserkrankungen beschrieben, bei denen drei oder mehr Tuben Becaplermin angewandt wurden. Die Untersuchung, die zu dieser Erkenntnis führte, wurde anhand von Versicherungsdaten durchgeführt, war jedoch zu kurz, um neue Karzinome (durch Beclapernin entstanden/induziert) zu erfassen. Seither wird in der US-amerikanischen Produktinformation auf die erhöhte Todesrate an systemischen Malignomen hingewiesen.

Im März 2010 wird von Jansen-Cilag als Hersteller ein „Rote-Hand-Brief zu Regranex“ versandt mit der Information über die neue Anwendungsbeschränkung/Risiken (Janssen Cilag Gmb, 2010). Hierin verweist der Hersteller ausdrücklich auf Kontraindikation des Produkts bei

bekanntes malignes Erkrankung. Der Hersteller hat den Vertrieb zum 30. Juni 2011 europaweit eingestellt.

Insgesamt konnten keine qualitativ hochwertigen Studienergebnisse zum Nutzen von Becaplermin ermittelt werden. Da eine Erhöhung der Mortalität bei Krebserkrankungen möglich ist, sollte die Anwendung von Becaplermin nicht erfolgen.

Tabelle 110: GRADE Evidenzprofil PDGF 1

Author(s):

Date: 2010-07-06

Question: Should recombinant PDGF vs placebo gel be used for diabetic foot ulcers?

Settings:

Bibliography: Steed DL, Diabetic Ulcer Study Group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. J Vasc Surg 1995; 21: 71–78.

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients recombinant PDGF	Effect placebo gel	Relative (95% CI)	Absolute		Quality
healing (follow-up 20 weeks)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	29/61 (47.5%)	14/57 (24.6%)	RR 1.94 (1.14 to 3.27) ^{3,4}	231 more per 1000 (from 34 more to 558 more)	⊖○○○ VERY LOW	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)		

¹ Study design was rated 2/9. Details of treatment was unclear. High dropout rate. No further details given

² Large CI.

³ Calculated from results.

⁴ Levels of evidence =1- (SIGN).

Tabelle 111: GRADE Evidenzprofil PDGF 2

Author(s):

Date: 2010-07-06

Question: Should becaplermin gel vs placebo gel be used for neuropathic diabetic ulcers?

Settings:

Bibliography: Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. Diabetes Care 1998; 21: 822–827.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							becaplermin gel	placebo gel	Relative (95% CI)	Absolute		
healing (follow-up 20 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/123 (0%)	0/127 (0%) ^{2,3} 0%	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
time to healing (measured with: time to healing; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	123	127	-	MD 41 higher (0 to 0 higher) ^{3,4}	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ Study design was rated 6/9. Details of randomisation and assessor blinding not specified. No further details given

² 50% healed in the intervention and 35% healed in the placebo.

³ level of evidence = 1+

⁴ Time to healing in intervention was 86 days (p=0.013)

Tabelle 112: GRADE Evidenzprofil PDGF 3

Author(s):

Date: 2010-07-06

Question: Should 0.01% becaplerim (PDGF) vs adaptive dressing be used for diabetic foot ulcers?

Settings:

Bibliography: Robson MC, Payne WG, Garner WL, et al. Integrating the results of phase IV (post-marketing) clinical trial with four previous trials reinforces the position that Regranex (becaplermin) gel 0.01% is an effective adjunct to the treatment of diabetic foot ulcers. J Appl Res 2005; 5: 35–45.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							0.01% becaplerim (PDGF)	adaptive dressing	Relative (95% CI)	Absolute		
healing (follow-up 20 weeks)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	31/74 (41.9%)	25/72 (34.7%) ³ 0%	RR 1.21 (0.8 to 1.83) ^{3,4}	73 more per 1000 (from 69 fewer to 288 more) 0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT

¹ Study design was rated 4/9. No further details given

² Large CI.

³ Figures calculated from results

⁴ Level of evidence = 1- (SIGN).

Tabelle 113: GRADE Evidenzprofil PDGF 4

Author(s): Bhansali A, Venkatesh S, Dutta P, Dhillon MS, Das S, Agrawal A. Which is the better option: recombinant human PDGF-BB 0.01% gel or standard wound care, in diabetic neuropathic large plantar ulcers off-loaded by a customized contact cast? *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Jan;83(1):e13-6. d'Hemecourt PA, Smiell JA, Karim MR, Sodium Carboxymethylcellulose Aqueous-Based Gel vs. Becaplermin Gel in Patients with Nonhealing Lower Extremity Diabetic Ulcers. *Wounds* 1998; 10(3): 69-75. Hardikar JV, Chiranyeev Reddy Y, Deen Dayal Bung, Narender Varma, Prakash P, Shilohtri, Prasad ED, Anta Rao G, Satyanarayana G, Suresh KR, and the HEALACE Study Group. Efficacy of recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF) based Gel in diabetic foot ulcers: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in India. *Wound* 2005; 17(6): 141-152. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 822-827. **Date:** 2010-07-06

Question: Should becaplermin 0.01 % gel vs placebo gel be used for diabetic foot ulcers?

Settings:

Bibliography: Buchberger B; Follmann M; Freyer D; Huppertz H; Ehm A; Wasem J. Bedeutung von Wachstumsfaktoren für die Behandlung von chronischen Wunden am Beispiel des diabetischen Fußulcus. DIMDI. Schriftenreihe Health Technology Assessment. VOL: 107 (1. Auflage) 2010

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Becaplermin 0.01 % gel		Placebo gel	Relative (95% CI)	Absolute			
Complete wound healing (follow-up 10 weeks)													
1 ¹	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	39/55 (70.9%)	18/58 (31%)	RR 0.42 (0.27 to 0.66)	180 fewer per 1000 (from 106 fewer to 227 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL	
Complete wound healing (follow-up 20 weeks)													
3 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	123/212 (58%)	90/253 (35.6%)	RR 0.44 (0.37 to 0.51)	199 fewer per 1000 (from 174 fewer to 224 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL	
Time to complete healing (follow-up 20 weeks; measured with: days; Better indicated by lower values)													
1 ⁶	randomised trials	very serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	10	10	-	SMD 1.26 lower (2.24 to 0.28 lower)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT	

¹ Hardikar 2005

² No concealment of allocation. No blinding (patients, health worker), blinding of assessors unclear. Generation of randomisation sequence unclear.

³ Small numbers of patients and events.

⁴ d'Hemecourt 1998, Hardikar 2005, Wiemann 1998

⁵ No concealment of allocation (3 studies). Incomplete blinding of patient and health worker, assessor unclear (3 studies), Unclear generation of randomisation sequence (3 studies).

⁶ Bhansali 2009

⁷ No concealment of allocation. Not blinded (patients, health workers, assessors), Unclear generation of randomisation. No ITT analysis.

Tabelle 114: GRADE Evidenzprofil PDGF 5

Author(s): d'Hemecourt PA, Smiell JA, Karim MR. Sodium Carboxymethylcellulose Aqueous-Based Gel vs. Becaplermin Gel in Patients with Nonhealing Lower Extremity Diabetic Ulcers. *Wounds* 1998; 10 (3): 69-75. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 822-827. **Date:** 2012-01-09

Question: Should becaplermin 0.001 % gel vs NaCMC/becaplermin 0.003 % gel be used for diabetic foot ulcers?

Settings:

Bibliography: Buchberger B; Follmann M; Freyer D; Huppertz H; Ehm A; Wasem J. Bedeutung von Wachstumsfaktoren für die Behandlung von chronischen Wunden am Beispiel des diabetischen Fußulcus. DIMDI. Schriftenreihe Health Technology Assessment. VOL: 107 (1. Auflage) 2010

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Becaplermin 0.001 % gel		NaCMC/becaplermin 0.003 % gel	Relative (95% CI)	Absolute			
Complete wound healing (follow-up 20 weeks)													
2	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	76/157 (48.4%)	73/202 (36.1%)	RR 0.81 (0.67 to 0.97)	69 fewer per 1000 (from 11 fewer to 119 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL	

¹ Allocation concealment unclear (2 studies). Unclear generation of randomisation sequence (2 studies). No blinding of patients and health workers, blinding of assessors unclear (2 studies).

² Low number of patients and events

Tabelle 115: GRADE Evidenzprofil PDGF 6

Author(s): d'Hemecourt PA, Smiell JA, Karim MR. Sodium Carboxymethylcellulose Aqueous-Based Gel vs. Becaplermin Gel in Patients with Nonhealing Lower Extremity Diabetic Ulcers. *Wounds* 1998; 10 (3): 69-75. Steed and the Diabetic Ulcer Study Group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *J Vasc Surg* 1995; 21 (1): 71-81. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 822-827.

Date: 2012-01-09

Question: Should NaCMC/becaplermin 0.003 % gel vs placebo gel be used for diabetic foot ulcers?

Settings:

Bibliography: Buchberger B; Follmann M; Freyer D; Huppertz H; Ehm A; Wasem J. Bedeutung von Wachstumsfaktoren für die Behandlung von chronischen Wunden am Beispiel des diabetischen Fußgülcus. DIMDI. Schriftenreihe Health Technology Assessment. VOL: 107 (1. Auflage) 2010

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	NaCMC/becaplermin 0.003 % gel		Placebo gel	Relative (95% CI)	Absolute			
Complete wound healing (follow-up 20 weeks)													
3	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	102/263 (38.8%)	73/252 (29%)	RR 0.86 (0.76 to 0.98)	41 fewer per 1000 (from 6 fewer to 70 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL	

¹ Allocation concealment unclear (3 studies). Unclear generation of randomisation sequence (2 studies). No blinding of patients and health workers, blinding of assessors unclear (3 studies).

² Low number of patients and events.

2.17.22 Wachstumsfaktoren Synthese 2022

Zu lokal angewendeten Wachstumsfaktoren liegen zwei CSR zu DFU aus dem Jahr 2015 (Martí-Carvajal Arturo et al., 2015) vor. Ein weiteres aktuelles CSR identifizierte eine Studie zu Wachstumsfaktoren bei UCA (Broderick et al., 2020).

In dem CSR von Marti-Carvajal Arturo et al. (2015) sind 28 RCTs mit insgesamt 2365 Personen eingeschlossen.

In einer Meta-Analyse, in der 12 RCTs zu Wachstumsfaktoren unabhängig vom Typ mit Placebo oder keinen Wachstumsfaktoren verglichen wurden, zeigte sich ein Vorteil der Wachstumsfaktoren im Hinblick auf die abgeschlossene Wundheilung (RR 1,51 (95% KI 1,31-1,73) $I^2=51%$, geringe Qualität der Evidenz). In Bezug auf den Endpunkt „Amputation“ zeigte sich auf Basis von 2 RCTs kein Vorteil (RR 0,74 (0,39-1,39)). Die Adverse Events sind nicht signifikant unterschiedlich und laut Marti-Carvajal Arturo et al. unzureichend berichtet (RR 0,98 (0,79-1,22)) (tabellarische GRADE-Darstellung siehe (Martí-Carvajal Arturo et al., 2015)).

Die Subgruppen-Meta-Analysen zeigen einen Vorteil für Blutplättchen/Wachstumsfaktoren (PDWHF) (RR 2,45 (95% KI 1,27-4,74) $I^2=0%$, 2 RCTs), rhPDGF (becaplermin) (RR 1,47 (95% KI 1,23-1,76) $I^2=74%$, 5 RCTs) (geringe Qualität der Evidenz). Alle in die Meta-Analyse eingeschlossenen RCTs wurden vor dem Jahr 2011 publiziert und gingen schon in die LL Synthese 2011 ein. Das Risk of Bias ist durchgehend unklar bis hoch bewertet. Für die tabellarische Darstellung in GRADE sei auf das CSR (Martí-Carvajal Arturo et al., 2015) verwiesen.

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit (Yang et al., 2020) schloss deutlich weniger RCTs ein und bewertete deren Risk of Bias vorteilhafter als die Cochrane-Gruppe. Das

aktuellere Review kommt bezüglich der Wirksamkeit zum Endpunkt „Wundheilung“ zu vergleichbaren Ergebnissen (RR 1,54 (95% KI 1,30-1,83) $I^2=18\%$). Die Darstellung der Forest Plots der Meta-Analysen passen nicht zu den berichteten Ergebnissen, weswegen auf eine detailliertere Berichterstattung der weiteren Analysen des Reviews verzichtet wird und zwei nicht im CSR eingeschlossene RCTs (Park et al., 2018, Xu et al., 2018) gesondert unten berichtet werden. Ein weiteres SR (Li et al., 2019) untersuchte autologe Plättchenfaktoren bei diabetischen Wunden. Die Autor*innen schlossen eine Vielzahl von chinesischen Studien ein, deren Charakteristik (in Bezug auf PICO) jedoch nicht ausreichend beschrieben ist, was zum Ausschluss des SRs führte.

Über die Literaturrecherche zur Leitlinie wurde eine RCT aus dem Jahr 2016 mit $n=29$ TN identifiziert (Samuel et al., 2017), in der PDGF im Vergleich zu Placebo bei DFU untersucht wurde. Die Studie weist ein hohes Risk of Bias auf (Randomisierung unklar, Gruppen-Charakteristik nicht beschrieben, Outcome-Verblindung unklar) In der Studie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen PDGF und Placebo beobachtet (RR 1,30 (0,98-1,71), sehr geringe Qualität der Evidenz). Die Daten sind unzureichend berichtet, so dass von einer Aufnahme der Studie in die Meta-Analyse und auf die tabellarische GRADE-Darstellung ebenfalls verzichtet wurde.

Eine weitere sehr kleine RCT verglich Becaplermin (rhPDGF) (Khandelwal et al., 2013) mit einer antiseptischen Wundauflage (Eusol) in zwei von drei Behandlungsarmen. In der rhPDGF-Gruppe sind 16/20, in der Kontrollgruppe 8/20 Wunden abgeheilt. Die Studie weist ein sehr hohes Risk of Bias auf (Randomisierung und Zuteilung unklar, Baseline-Charakteristik nicht vergleichbar dargestellt, Verblindung unklar). Die Autor*innen berichten von einer signifikanten Verbesserung der Wundheilung. Auf eine vertiefte Analyse der Studie wurde verzichtet. Eine detaillierte Einschätzung des Risk of Bias ist dem IQWiG-Bericht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) zu HBO (IQWiG, 2016) zu entnehmen.

Eine weitere RCT (Xu et al., 2018) untersuchte in einer vierarmigen RCT (pro Gruppe $n=50$ Personen) verschiedene Kombinationen von Wachstumsfaktoren (epidermale Wachstumsfaktoren (EGF), angesäuerte Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (aFGF) und eine Mischung aus beiden), verglichen mit NaCl. Die Randomisierung und Verblindung ist unklar bzw. nicht beschrieben, die Charakteristik der TN der Gruppen weitgehend unklar. Xu et al. berichten von einer signifikanten Verbesserung der Wundheilungszeit bei EGF und bei der Mischung im Vergleich zur Kontrollintervention, nicht jedoch bei aFGF. Die Daten sind unzureichend für eine weitere Auswertung.

In der RCT (Park et al., 2018) wurde 0,995% rhEGF-Spray (n=82) mit Placebo-NaCl-Spray (n=85) bei DFU Wagner I und II ohne Entzündungszeichen über 12 Wochen verglichen. Die Studie weist ein geringes Risk of Bias auf und zeigt basierend auf einer ITT-Überlebenszeitanalyse, einen Vorteil in Bezug auf die Abheilungszeit (HR 2,13; $p < 0,001$) und 50% Reduktion der Wundfläche (HR 3,13; $p < 0,001$). Bei den Adverse Events zeigten sich keine stat. Signifikanten Unterschiede, jedoch eine hohe Abbruchquote in beiden Gruppen (n=13/Gruppe). Da ein asiatisches Produkt in der Studie verwendet wurde, erfolgte keine Zusammenführung der Ergebnisse dieser Studie mit denen des CSR, da die dort durchgeführte Meta-Analyse zu rhPDGF bereits bei 73% war. Auf eine gesonderte tabellarische GRADE-Darstellung der Einzelstudie wurde verzichtet.

Eine RCT (Balingit et al., 2012) verglich einen Wirkstoff namens NorLeu3-A(1–7) (DSC127) in verschiedenen Konzentrationen mit Placebo. Die Studie untersuchte weniger als 20 Personen pro Gruppe und stellte zum primären Endpunkt „Wundheilung“ nach 12 Wochen keinen Unterschied ($p = 0,15$) fest. Nach 24 Wochen wird ein signifikanter Unterschied zum Vorteil des Wirkstoffes berichtet. Die Studie wurde aufgrund geringer Anzahl von TN nicht weiter für GRADE berücksichtigt und ist keiner Meta-Analyse zuzuordnen.

Ein weiterer Wirkstoff „connexin43“ (Cx43) (Grek et al., 2015) wurde in einer kleinen RCT an DFU untersucht. Grek et al. berichten von einer signifikant besseren Verkleinerung der Wundfläche (72,1% vs. 57,1%; $p = 0,03$). Die Studie weist eine hohe Drop-out-Rate auf. Auch diese Studie lässt sich keiner Meta-Analyse zuordnen. Auf eine eingehendere Bewertung der Studie mit GRADE wurde aufgrund geringer Anzahl von TN verzichtet.

In einer 2019 publizierten RCT (Gude et al., 2019) wurde plättchenreiches Plasma (PRP)-Gel bei DFU (Aurix) mit der üblichen Wundversorgung ohne Gel in amerikanischen Medicare-Zentren für 12 Wochen verglichen. Die RCT wurde nicht verblindet, die Wunden in der Interventionsgruppe waren etwas kleiner. Zudem wurde die Studie wegen Rekrutierungsschwierigkeiten frühzeitig abgebrochen. Die ITT-Auswertung von 129 TN zeigt eine knapp signifikante Verbesserung der Anzahl abgeheilter Wunden in der Aurix-Gruppe (OR 2,17 (95% KI 1,05-4,49), niedrige Qualität der Evidenz, auf tabellarische GRADE-Darstellung wurde verzichtet). In der nicht adjustierten Überlebenszeitanalyse zeigt sich der Vorteil von Aurix ebenfalls knapp signifikant ($p = 0,476$). Eine vergleichbare Studie zu UCV wurde abgebrochen.

UCV: In einer weiteren Publikation berichtet eine Forschungsgruppe von zwei durchgeführten RCTs (Kirsner et al., 2016), in denen ein aus menschlichen Fibroblasten und Keratinozyten bestehendes Spray mit der Bezeichnung „HP802247“ bei UCV untersucht wurde. In beiden

Studien wurden keine signifikanten Unterschiede zum Endpunkt „Kompletter Wundverschluss“ nach 12 Wochen Anwendung festgestellt (Studie 1 USA, n=421, p=0,59, Studie 2 EU n=252, p=0,54) (Kirsner et al., 2012, Kirsner et al., 2013, Kirsner et al., 2016). Da das Produkt unseres Wissens nach in der Versuchsphase war und nicht in Deutschland gelistet ist, wurde auf eine GRADE-Bewertung der Publikationen für die Leitlinie verzichtet. Eine weitere kleine Studie (Ghatnekar et al., 2015) untersuchte den Faktor connexin43 (Cx43) an UCV. Ghatnekar et al. berichten von einer signifikanten Wundflächenverkleinerung nach 12 Wochen (p=0,02). Auf eine GRADE-Bewertung wurde aufgrund geringer Anzahl von TN (n=92) und hohem Drop out (30%) verzichtet.

UCA: Broderick et al. (Broderick et al., 2020) identifizierten in ihrem CSR eine RCT aus dem Jahr 1991 (Rooman 1991 in Broderick 2020) zu konzentrierten Wachstumsfaktoren (CGF), gewonnen aus Eigenblut. Die Qualität der Evidenz wurde als sehr gering eingeschätzt, was Broderick et al. u.a. auf die unzureichende Beschreibung der Studie zurückführen. Santoro et al. (Santoro 2018 in Broderick 2020) berichten, dass die Wundflächenverkleinerung (>50) bei CFG besser als im Vergleich zu Standardwundtherapie war. Es handelt sich um Vorabergebnisse im Rahmen eines Kongressabstracts, so dass von einer Meta-Analyse mit nachfolgender Studie von Amato (2019) abgesehen wurde.

Eine weitere RCT aus dem Jahr 2019 (Amato et al., 2019) untersuchte konzentrierte Wachstumsfaktoren (CGF) im Vergleich zu plättchenreichem Plasma (PRP) in einer gemischt venösen Population (n=100). In der CGF-Gruppe heilten innerhalb von 12 Wochen alle Wunden der 53 randomisierten Personen ab, in der Kontrollgruppe nur 32 von 47 (68%) (RR 1,46 (95% KI 1,2-1,7)). Auch Schmerzen waren in der CGF-Gruppe geringer (p<0,001). Die Studie weist eine geringe Berichtsqualität und fehlende Verblindung auf. So ist z.B. die Gruppenvergleichbarkeit in Bezug auf prognostische Faktoren nicht nachvollziehbar, weswegen die Qualität der Evidenz als niedrig betrachtet werden kann (auf eine tabellarische GRADE-Darstellung wurde verzichtet).

2.17.23 Hautersatz Synthese 2022

Hautersatz war in der Synthese 2011 nicht eingeschlossen, ist nun jedoch in zwei CSRs zu DFU (Santema et al., 2016) und UCV (Jones et al., 2013) sowie einem aktuellen SR aus dem Jahr 2020 (Huang et al., 2020b) zu DFU abgebildet. Beide CSRs schlossen Autografts (Eigenhaut), Allografts (Fremdhaut), Xenografts (Tierhaut) und synthetischen Hautersatz (z.B. aus Fibroblasten oder Keratinozyten) ein. Drei weitere SRs zu DFU (Guo et al., 2017, Luthringer

et al., 2020, Su et al., 2020) brachten keinen neuen Erkenntnisgewinn und wurden ausgeschlossen (auf Amstar verzichtet).

In einem HTA-Bericht (Ontario Health, 2021) wird synthetisch hergestellter Hautersatz zudem nach Lagen unterschieden. Die Autor*innen führten keine Meta-Analysen zu Hautersatz bei UCV oder DFU durch.

UCV: Zu UCV wurde ein CSR aus 2013 (Jones et al., 2013) sowie zwei RCTs (Harding et al., 2013, Bianchi et al., 2018) zu Hautersatz im Vergleich zu Standardwundtherapie bei UCV identifiziert. Weitere Studien waren sehr kleine Pilotstudien (Otero et al., 2019, Hayes et al., 2020, Towler et al., 2018a, Cazzell, 2019) oder Interimsanalysen (Hamed et al., 2019), die ausgeschlossen wurden.

Spalthaut im Vergleich zu Standardwundtherapie bei UCV

Im CSR wurden zwei RCTs (Jankunas 2007 und Warburg 1994 in (Jones et al., 2013)) identifiziert, in denen Spalthaut im Vergleich zu Standardwundtherapie (Hydrokolloid) untersucht wurde. Hier zeigte sich eine starke Heterogenität in den Ergebnissen. Eine Studie (Jankunas 2007) berichtet eine bessere Verschlussrate (RR 42,93 (95% KI 2,72-677,16)), die andere (Warburg 1994) war eher klein und zeigte keinen Unterschied. Beide Studien zeigen ein erhebliches Risk of Bias. Auf eine detaillierte Darstellung der Einzelstudien in GRADE wurde verzichtet.

Gefrorene Allografts bei UCV

Drei RCTs, in denen gefrorene Allografts mit Standardwundtherapie verglichen wurden, waren in Jones et al. (2013) in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Hier zeigt sich kein Unterschied in der Abheilung (RR 1,62 (95% KI 0,79-3,33) $I^2=0%$). Zwei weitere Studien zu frischen Allografts wurden zusammengefasst und es zeigte sich auch hier kein Unterschied in der Wundheilung (RR 3,73 (95% KI 0,80-17,45)).

Auch hier weisen alle Studien ein hohes Risk of Bias auf, was bei einer gesamten Anzahl von $n=80$ TN auf eine niedrige Qualität der Evidenz hindeutet. Auf eine tabellarische Darstellung in GRADE wurde verzichtet.

Humane Keratinozyten und Fibroblasten bei UCV

Jones et al (2013) identifizierten in ihrem CSR eine RCT zu „growth-arrested human keratinocytes and fibroblasts (HP802-247)“ im Vergleich zu Standardwundtherapie. Sie fanden keinen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf die Wundheilung bei 110 TN nach 12 oder 24 Wochen (siehe Jones et als (2013)).

Weitere Grafts bei UCV

Jones et al. identifizierten in ihrem CSR noch eine Reihe weiterer kleiner RCTs, in den verschiedene Grafts miteinander verglichen wurden und stellten keine überzeugenden Effekte dabei fest (Einzelergebnisse siehe Jones et al. (2013)). Eine weitere Studie von Towler et al. (Towler et al., 2018b) verglich biotechnologisch hergestellten Hautersatz (Apligraf) mit Theraskin an 31 Personen mit UCV. Die Studie konnte in keine Meta-Analyse integriert werden und wurde wegen der geringen Anzahl von TN ausgeschlossen.

Eine kleine RCT (Serena et al., 2014) (n=84 in drei Gruppen), in der zwei Anwendungshäufigkeiten (einmalig, zweimalig) von EpiFix® mit Standardwundtherapie bei UCV verglichen wurde, berichtet eine signifikante Verbesserung in der Häufigkeit der Wunden, die nach 4 Wochen 40% Reduktion der Wundfläche erreichten. Die Studie weist ein hohes Risk of Bias in Bezug auf die unklare Randomisierung, Verblindung und Attrition Bias auf, was auf eine niedrige Qualität der Evidenz hindeutet. Weitere Daten sind nicht auswertbar. Auf eine detaillierte Darstellung in GRADE wurde verzichtet. Die Studie wurde ausgeschlossen.

Synthetischer Hautersatz bei UCV

Jones et al. unterteilten hier in zwei- und einlagige Hautäquivalente sowie solche, die aus menschlichen Keratinozyten und Fibroblasten gewonnen werden. In den zweilagigen synth. Hautersatz-Materialien wurden zwei Studien in einer Meta-Analyse zusammengefasst (Brown-Etris 2000; Falanga 1998 in Jones et al. (2013)). Hier zeigt sich ein Vorteil in der Wundheilung im Vergleich zu Standardtherapie (RR 1,51 (95% KI 1,22-1,88)). Auch hier stellten Jones et al. ein erhebliches Risk of Bias wegen unklarer Zuteilung, fehlender Verblindung und in der größeren Studie vor allem ein Attrition Bias fest.

Eine Meta-Analyse von zwei weiteren RCTs (Krishnamoorthy 2003; Omar 2004 in Jones et al. (2013)) zu einlagigen Hautäquivalenten, bei der zumindest in einer ein verblindetes Outcomeassessment und eine adäquate Randomisierung durchgeführt wurde, zeigt in keiner der durchgeführten Analysen, in denen eine unterschiedliche Anzahl der Hautäquivalente auf die Wunde aufgelegt wurde (zw. 1-12 Stück), einen Vorteil (niedrige Qualität der Evidenz, wegen erheblichem Risk of Bias und imprecision). Zumindes wurde in einer der RCTs ein verblindetes Outcomeassessment und eine adäquate Randomisierung durchgeführt.

Über die Literaturrecherche wurde eine weitere RCT (Harding et al., 2013) identifiziert, in der Dermagraft® (n=186 Personen) mit Standardwundtherapie verglichen wurde. Diese Studie weist ein moderates Risk of Bias wegen unzureichend berichteter Randomisierung und

Verblindung auf. Die Daten zum Wundverschluss und zur Infektion wurden in die Meta-Analyse eingeschlossen.

Binachi et al. (Bianchi et al., 2018) untersuchten EpiFix® im Vergleich zu Standardwundtherapie bei 109 Personen mit UCV. Die Studie weist ein moderates Risk of Bias wegen unklarer Randomisierung und Attrition Bias auf, führte aber eine verblindete Endpunkterhebung durch. Binachi et al. berichten eine verbesserte Wundheilungsrate nach 12 Wochen ($p=0,011$).

In Analogie zur Vorgehensweise bei DFU (Santema 2016) wurde eine Meta-Analyse zu biotechnologisch hergestelltem Hautersatz durchgeführt, in der die Produkte in Subgruppen zugeordnet wurden. Untersucht wurde der Endpunkt „Wundverschluss“, zu dem ausreichend transparent berichtete Daten vorlagen. Verwendet wurden die Daten aus dem CSR Jones et al. (Krishnamoorthy 2003; Omar 2004; Brown-Etris 2000; Falanga 1998, alle in Jones et al. (2013)) sowie jene der neu identifizierten RCTs (Harding et al., 2013, Bianchi et al., 2018). Die Meta-Analyse zeigte zum Endpunkt „Wundverschluss“ nach 12 Wochen (eine kleine RCT 6 Monate) einen Vorteil (RR 1,44 (95% KI 1,19-1,75) $I^2=17\%$, niedrige Qualität der Evidenz). Das Risk of Bias war überwiegend schwerwiegend und der Funnel Plot weist eine Asymmetrie auf, die einen Publikationsbias vermuten lässt. Insgesamt bemerken schon Jones et al. (2013), dass die Studien zum Teil sehr unzureichend beschrieben und von geringer Qualität sind (siehe Tabelle 116 und Abbildung 5).

Ein aktueller HTA-Bericht (Ontario Health, 2021) hoher Qualität führte keine Meta-Analyse durch. Die Autor*innen kommen auf der Basis der zahlreichen Einzelstudien zu dem Schluss, dass dermale (GRADE moderate) und Multilagen-Hautersatz (GRADE high) vorteilhaft hinsichtlich einer Abheilung bei UCV, aber mit sehr hohen Kosten per QALY verbunden sind. Adverse Events konnten auf Basis der Daten nicht bestimmt werden.

Tabelle 116: GRADE - Synth. Hautersatz vs. Standardwundtherapie bei UCV

Bibliographie: Daten teils aus CSR: Jones et al. (2013) und RCTs: Harding et al. (2013), (Bianchi et al., 2018)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
№ der Stud ien	Studiend esign	Risiko für Bias	Inkonsist enz	Indirekth eit	Fehlende Genauig keit	Andere Faktoren	Synth. Hauter satz	Standardwund therapie	Rela tiv (95 % KI)	Abs olut (95% KI)		

Wundverschluss (Follow up: 12 Wochen)

6 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^c	209/432 2 (48.4%)	149/432 (34.5%)	RR 1.44 (1.19 bis 1.75) ^d	152 meh r pro 1.00 0 (von 66 mehr bis 259 mehr)	⊕⊕ ○○ NIED RIG	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	--	-------------------------	--------------------	--	---	-------------------------	--

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

a. Bianchi 2018; Harding 2013; Krishnamoorthy 2003; Falanga 1998; Omar 2004, Brown-Estris 2000

b. Bisk of Bias wegen unklar berichteter Randomisierung und Zuteilung oder fehlender Outcomeverblindung in der Mehrzahl der Studien

c. Asymmetrie Funnelplot

d. Zum Teil PP Analysen da Unklarheiten bei Studienabbrechenden

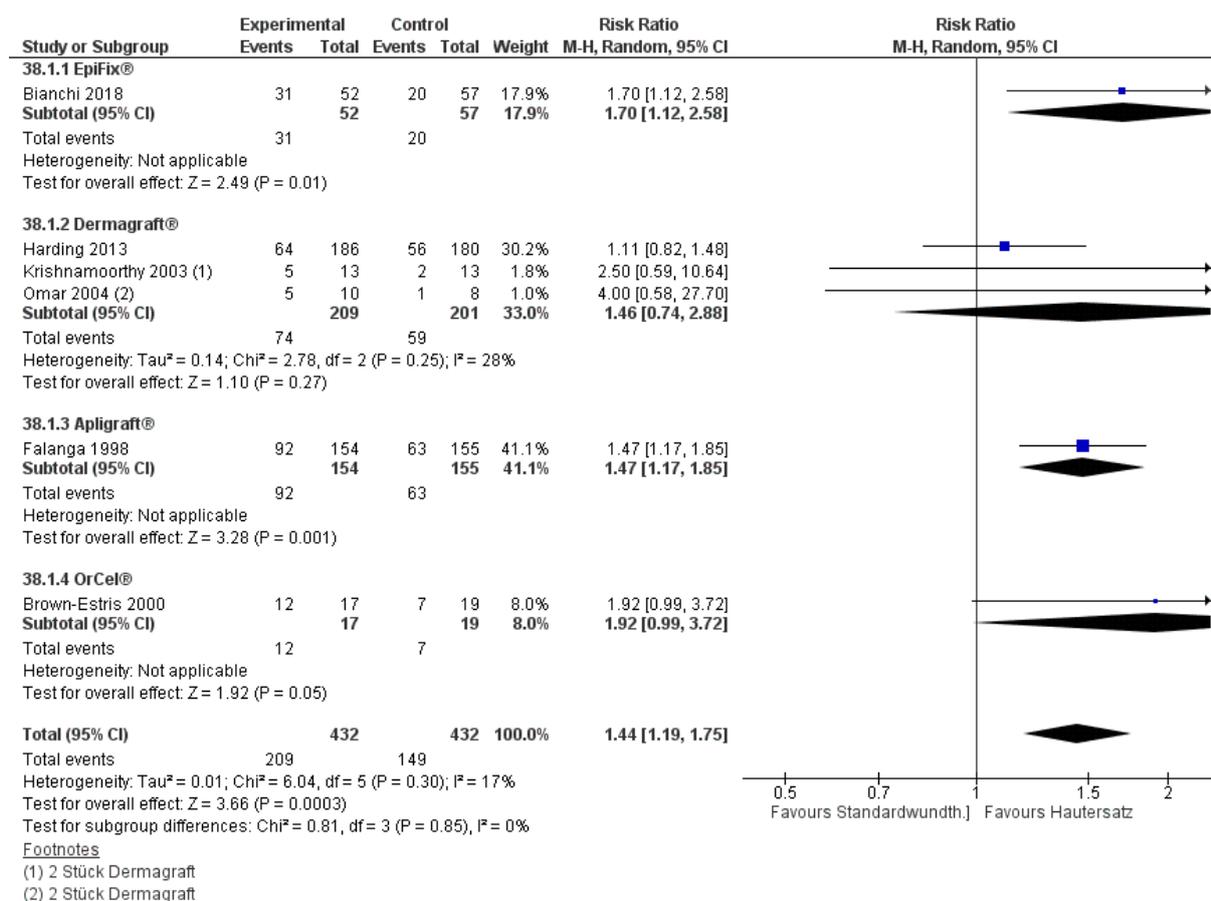


Abbildung 5: Wundverschluss bei synth. Hautersatz vs. Standardwundtherapie bei UCV

DFU: Santema et al. (2016) recherchierten bis April 2015 und schlossen 17 RCTs ein, von denen 13 (Brigido 2006; Caravaggi 2003; Edmonds 2009; Gentzkow 1996; Lipkin 2003; Marston 2003; Naughton 1997; Reyzelman2009; Uccioli2011; Veves2001; You2012; You2014; Zelen 2013 alle in (Santema et al., 2016)) biotechnologisch hergestellten Hautersatz (Apligraf oder Graftskin, Dermagraft, EpiFix, Graftjacket, Hyalograft 3D, Kaloderm, OrCel) mit Standardwundversorgung verglichen. Die Meta-Analyse aus diesen Studien mit 1472 TN zeigte bei geringer Qualität der Evidenz einen Vorteil für die Hautersatzarten (RR 1,55 (95% KI 1,30-1,85)). Dieser zeigte sich auch, wenn RCTs mit hohem Risk of Bias ausgeschlossen wurden.

Die Meta-Analyse des CSR Santema et al. zum Endpunkt „Kompletter Wundverschluss nach 6-12 Wochen“ wurde um 11 seither publizierte RCTs ergänzt (Mohajeri-Tehrani et al., 2016, Snyder et al., 2016, Lavery et al., 2014a, Zelen et al., 2015, Zelen et al., 2016, Walters et al., 2016, DiDomenico et al., 2018, Thompson et al., 2019, Tettelbach et al., 2019b, Tettelbach et al., 2019a, Tchanque-Fossuo et al., 2019, Serena et al., 2020, Zelen et al., 2018) (siehe

Abbildung 6). Die ergänzenden RCTs untersuchten verschiedene biotechnologisch hergestellte Hautersatzmaterialien und umfassten zwischen 29 und 140 Personen. Die Hinzunahme dieser Studien führte wieder zu einem signifikanten Vorteil der Hautersatzmaterialien (RR 1,62 (1,41-1,86)), allerdings bei steigender Heterogenität ($I^2=45\%$). Die Evidenz wurde wie bei Santema et al. (2016) wegen erheblichem Risk of Bias sowie Verdacht auf Publikationsbias (siehe Abbildung 7) herabgestuft (niedrige Qualität der Evidenz).

Die Meta-Analyse zur Infektionsrate zeigt im CSR ebenfalls eine signifikante Senkung der Infektionsrate (2 RCTs). Ergänzt um weitere RCTs, die über die Literaturrecherche identifiziert wurden (DiDomenico et al., 2016, Snyder et al., 2016, Lavery et al., 2014a), besteht dieser Vorteil für die Hautersatzmaterialien auch weiterhin (RR 0,71 (95% KI 0,54-0,93), $I^2=0\%$) (siehe Abbildung 8) (sehr niedrige Qualität der Evidenz).

Die Meta-Analyse der CSR zur Amputationsrate konnte um eine RCT (Lavery et al., 2014a) ergänzt werden. Es zeigt sich auch hier weiterhin eine signifikante Senkung der Amputationsrate (RR 0,42 (95% KI 0,23-0,79)) (Abbildung 9) (niedrige Qualität der Evidenz).

Die GRADE-Darstellung siehe Tabelle 117: GRADE - Hautersatz bei DFU.

Die Ergebnisse sind vergleichbar mit zwei neu erschienenen SRs (Huang et al., 2020b, Su et al., 2020) mit leicht unterschiedlichen Schwerpunkten. Auch hier sind anhand verschiedener Meta-Analysen positive Resultate für Hautersatz berichtet, jedoch wurde auch hier ein erhebliches Risk of Bias festgestellt. Die Reviews wurden nicht weiter berücksichtigt und ausgeschlossen.

Ein HTA-Bericht (Ontario Health, 2021) aus dem Jahr 2021 hoher Qualität führte keine Meta-Analyse durch. Die Autor*innen kommen auf der Basis der zahlreichen ($n=40$) Einzelstudien zu dem Schluss, dass dermale (GRADE high) und Multilagen-Hautersatz (GRADE moderate) vorteilhaft hinsichtlich einer Abheilung bei DFU, aber mit hohen Kosten per QALY verbunden sind. Adverse Events konnten auf Basis der Daten nicht bestimmt werden. Eine Reihe von RCTs (Armstrong et al., 2022, Gould et al., 2021, Lantis et al., 2021), wurde nicht berücksichtigt, da sie zu wenig Teilnehmer*innen einschlossen bzw. pandemiebedingt frühzeitig beendet und der Meta-Analyse nicht zugeordnet werden konnten.

Eine weitere RCT (Mohammadi Tofigh und Tajik, 2022) aus dem Iran untersuchte tägliche „wet to dry“-Technik (Gaze mit isotoner Kochsalzlösung auf Wunde trocknen lassen und dann entfernen) im Vergleich zu einem Puder aus dehydriertem Hautersatz („dehydrated amnion powder“, nicht näher beschrieben) bei DFU Wagner I und 2 mit guter Durchblutung. Sie

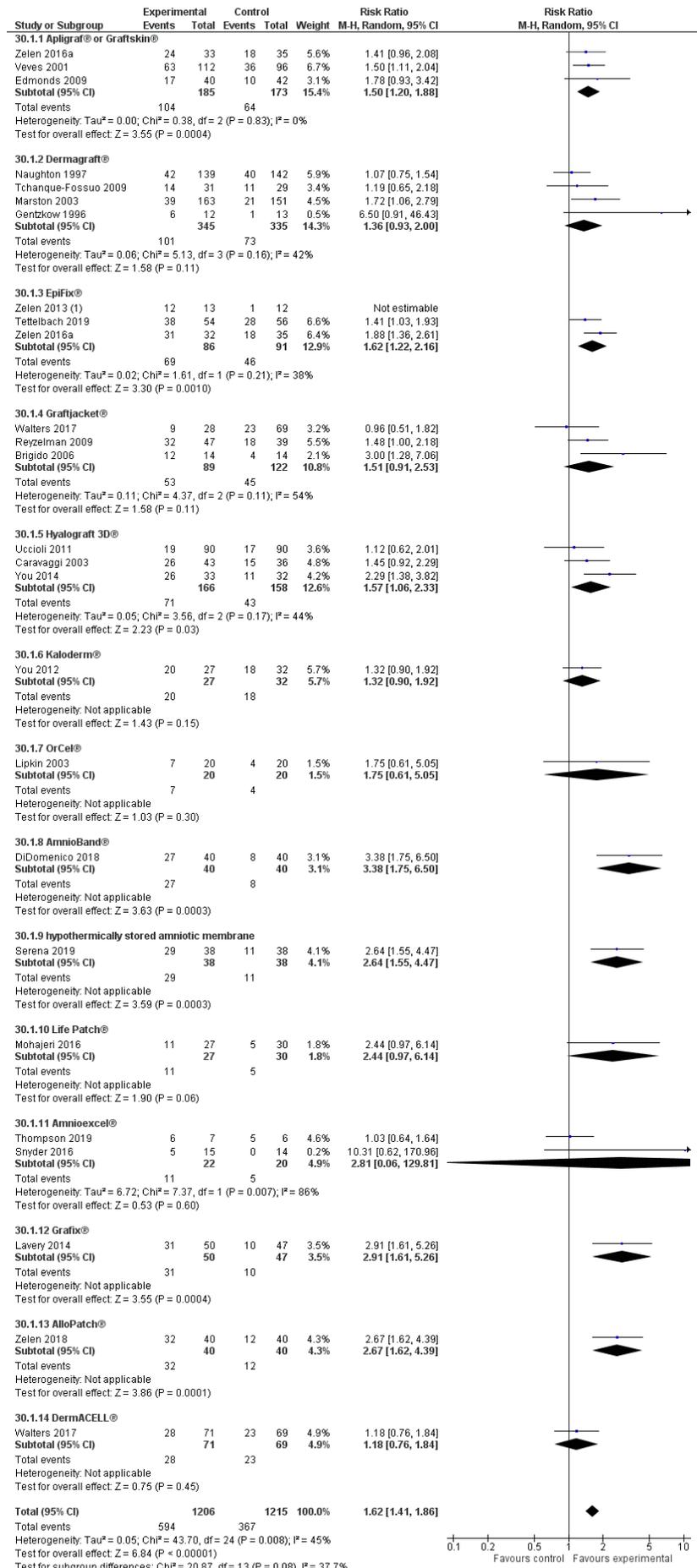
berichten von einer signifikant verbesserten Wundflächenreduktion (protocol-Analyse) in der Hautersatzgruppe. Die Studie weist ein hohes Risk of Bias aus (nicht verblindet, fragliche Vergleichstherapie, unklare Zuteilung) und berichtet keine weiteren Endpunkte. Auf eine GRADE-Darstellung wurde verzichtet. Da die Amniontherapie kaum beschrieben ist und die tägliche „Wet to Dry-Therapie“ von fraglicher Vergleichsgüte, wird der Vergleich in der Leitlinie nicht berücksichtigt und auch nicht in die Meta-Analyse integriert.

Spalthaut im Vergleich zu anderen Behandlungen bei DFU

Ein 2020 publiziertes SR (Yammine und Assi, 2019) mit nicht ausreichender Berichtsqualität identifizierte ein RCT aus dem Jahr 2004 (Puttirutvong, 2004), die wegen nur 80 TN nicht den Einschlusskriterien der Leitlinie entspricht. In diesem wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Zwei dort eingeschlossene RCTs wurden ebenfalls nicht berücksichtigt, da sie weniger als 30 TN untersuchten. Die Meta-Analysen aus dem SR beziehen sich ansonsten auf Beobachtungsstudien und Fallserien und sind nicht verwertbar. Auf eine AMSTAR-Bewertung wurde verzichtet.

Lokale Lappenplastik im Vergleich zu anderen Behandlungen bei DFU

Zwei 2019 publizierte SRs (Ramanujam und Zgonis, 2019, Ramanujam et al., 2018) untersuchten Lappenplastiken bei DFU und identifizierten keine RCTs. Auf eine Amstar-Bewertung wurde verzichtet.



(1) Daten sind in Zelen 2015 und 2016a vermutlich inkludiert, daher nicht verwendet

Abbildung 6: Wundverschluss bei synth. Hautersatz vs. Standardwundtherapie bei DFU

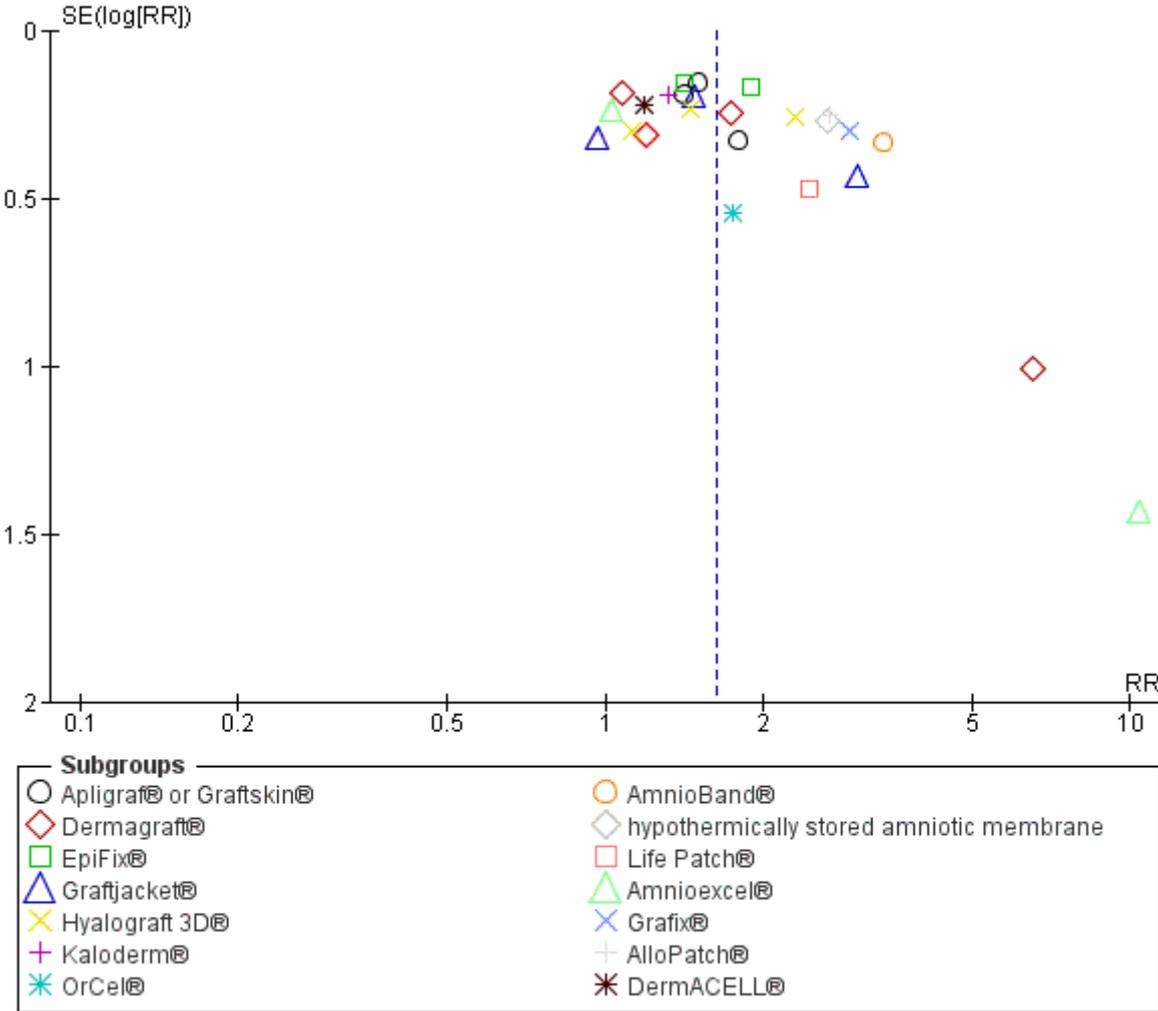


Abbildung 7: Funnel Plot - RCTs synth. Hautersatz bei DFU

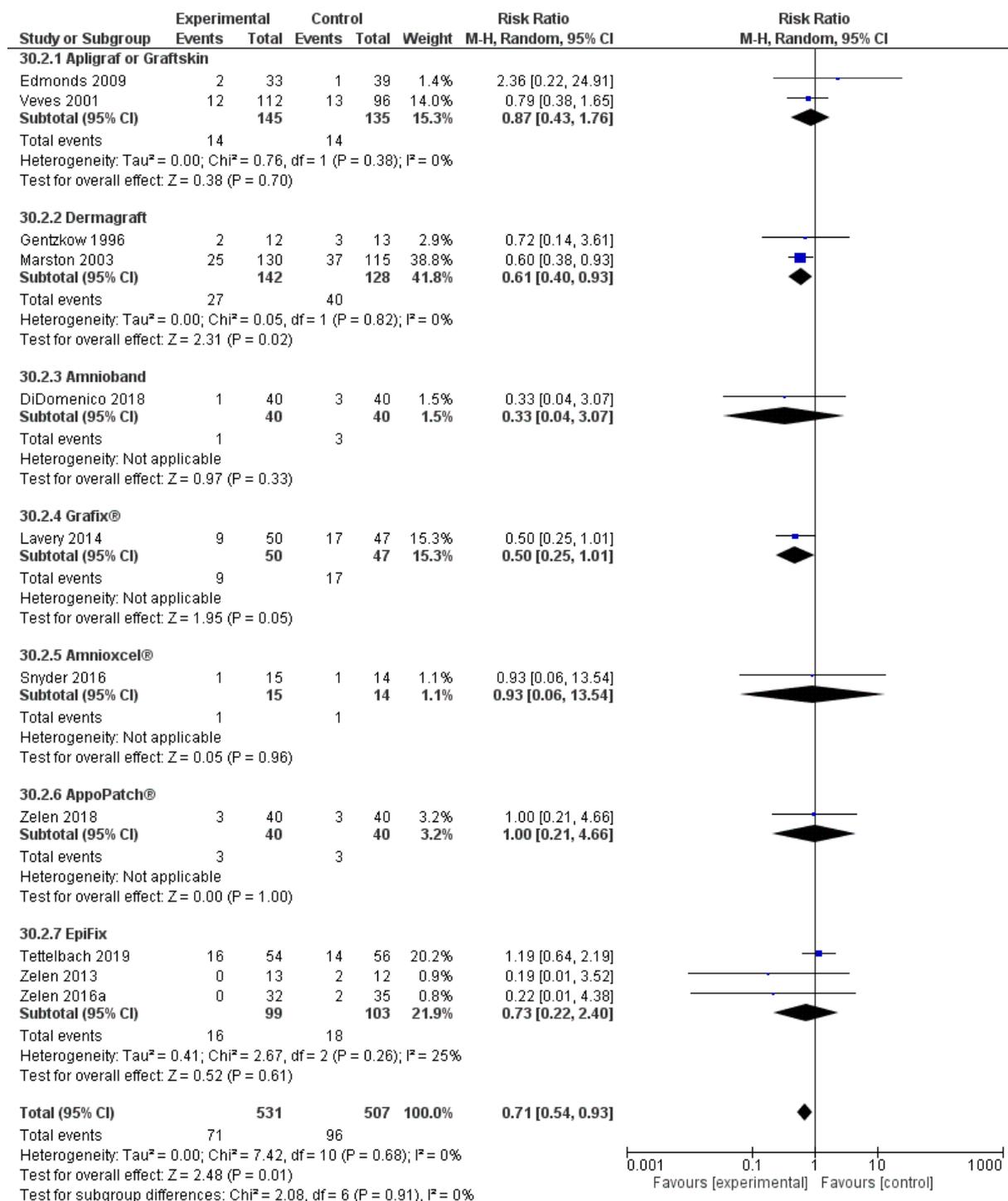


Abbildung 8: Klinische Zeichen einer Wundinfektion bei synth. Hautersatz vs. Standardwundtherapie bei DFU

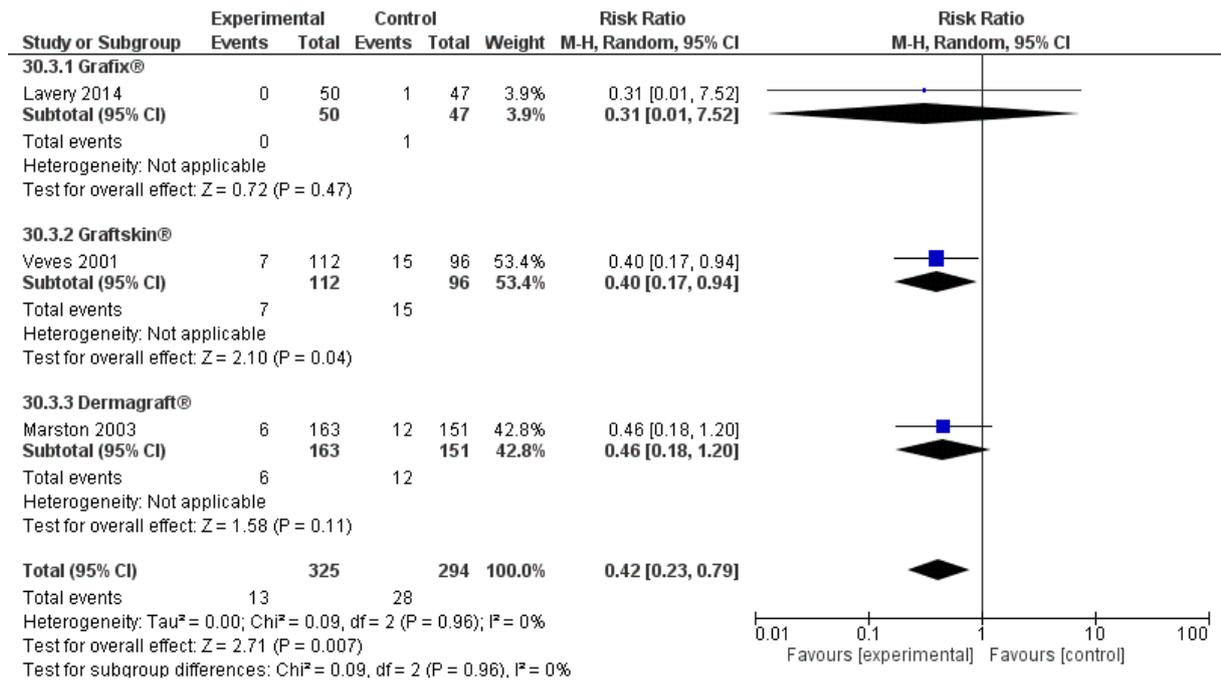


Abbildung 9: Amputation bei Hautersatz vs Standardwundtherapie bei DFU

Studien mit geringerem Risk of Bias bei schwer heilenden DFU

Eine Entfernung aller Studien aus der Meta-Analyse, die eine unklare oder unzureichende Randomisierung und Zuteilung der TN oder eine nicht verblindete Outcome-Erhebung aufwiesen, zeigt wie bei Santema et al. (2016) weiterhin eine verbesserte Wundheilungsrate (RR 2,13 (1,32-3,45), I²=66%, niedrige Qualität der Evidenz), allerdings waren hier nur noch 4 RCTs eingeschlossen und die Heterogenität besteht weiter (Tettelbach et al., 2019a, DiDomenico et al., 2018, Zelen et al., 2018) Lipkin 2003 in (Santema et al., 2016)). Kennzeichnend bei diesen Studien ist zudem, dass die aktuelleren und größeren RCTs (Tettelbach et al., 2019a, DiDomenico et al., 2018, Zelen et al., 2018) alle eine Run In-Periode von 2 Wochen unter adäquater Therapie durchführten, nach der TN ausgeschlossen wurden, deren Wundfläche sich in dieser Zeit um mehr als 20-25% verkleinerte.

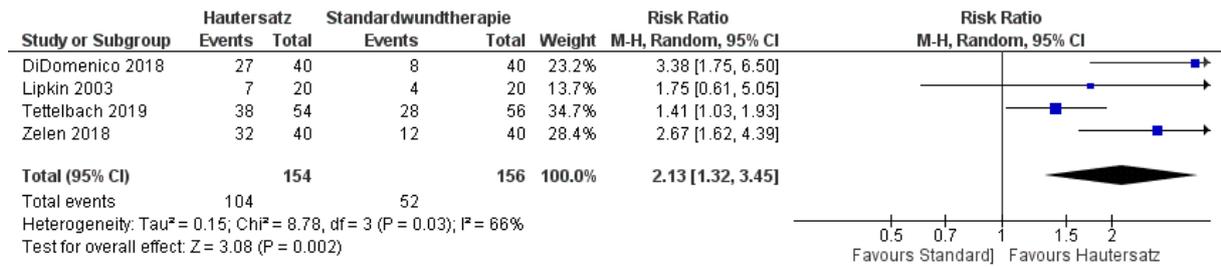


Abbildung 10 Wundverschluss nach 12 Wochen bei Hautersatz vs. Standardwundversorgung (low risk of Bias und überwiegend schwer heilende DFU)

Tabelle 117: GRADE - Hautersatz bei DFU

Bibliographie: Daten teils aus CSR: Santema et al. (2016)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Biotechnologisch hergestellter Hautersatz	Standardwundtherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Wundverschluss (Follow up: Bereich 6 Wochen bis 12 Wochen)

25	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^c	594/1206 (49.3%)	367/1215 (30.2%)	RR 1.62 (1.41 bis 1.86)	187 mehr pro 100 (von 124 bis 260 mehr)	⊕⊕ ○○ NIED RIG	
----	---------------------------------	----------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	--	------------------	------------------	-------------------------	---	----------------------	--

Wundinfektion

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
№ der Stud ien	Studiend esign	Risiko für Bias	Inkonsis tenz	Indirekth eit	Fehlend e Genauig keit	Andere Faktoren	Biotechnol ogisch hergestell ter Hautersatz	Standardwun dtherapie	Rel ativ (95 % KI)	Abs olut (95% KI)		
11	randomis ierte klinische Studien	schwerwi egend ^{d,e}	nicht schwerwi egend ^f	nicht schwerwi egend	Nicht schwerwi egend	starker Verdacht auf Publikatio nsbias ^c	71/531 (13.37%)	96/507 (18.93%)	RR 0.71 (0.5 4 bis 0.93)	55 weni ger pro 1.00 0 (von 87 weni ger bis 13 weni ger)	⊕⊕ ○○ NIED RIG	

Amputationsrate (Follow up: Bereich 6 Wochen bis 12 Wochen)

3	randomis ierte klinische Studien	schwerwi egend ^e	nicht schwerwi egend	nicht schwerwi egend ^g	nicht schwerwi egend	starker Verdacht auf Publikatio nsbias ^c	13/325 (4%)	28/294 (9.5%)	RR 0.42 (0.2 3 bis 0.79)	55 weni ger pro 1.00 0 (von 73 weni ger bis 20 weni ger)	⊕⊕ ○○ NIED RIG	
---	---	--------------------------------	----------------------------	---	----------------------------	---	----------------	---------------	--	---	-------------------------	--

Wundverschluss nach 12 Wochen bei schwer heilenden DFU und niedrigem Risk of Bias

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Biotechnologisch hergestellter Hautersatz	Standardwundtherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		
4	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^h	schwerwiegend ⁱ	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^c	104/154 (67.5%)	52/156 (33.3%)	RR 2.13 (1.32 bis 3.45)	377 mehr pro 100 (von 107 mehr bis 817 mehr)	⊕⊕ ○○ NIED RIG	

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko (Santema 2016)

- a. Herabgestuft da nur 4 RCTs eine gute Randomisierung und Zuweisung und eine verblindete Auswertung berichten.
- b. Heterogenität 54%
- c. Publikationsbias wahrscheinlich, da Funnel Plot asymmetrisch und Infektionen und Amputationen nur zum Teil berichtet
- d. Herabgestuft da Outcomeassessment subjektiv
- e. Unklare Randomisierung bei 4 der Studien. Verblindung des Outcome Assessments für diesen Endpunkt in fast allen Studien unklar.
- f. 0% I²
- g. Follow up zu kurz für diese Outcome. Outcome insgesamt unzureichend berichtet trotz hoher Studienzahl.
- h. In allen RCTs adäquate Randomisierung und Zuteilung zu den Gruppen. Keine Verblindung aber überall verblindete Outcomeerhebung. ITT-Analysen.
- i. I² 66%

Vier RCTs verglichen verschiedene Arten von Hautersatz. In einer kleinen Studie (n=80) zeigte sich kein Unterschied zwischen Spalthaut (split graft) und Meshgraft (RR 1,0 (95% KI 0,95-1,05)) (Puttirutvong 2004 in (Santema et al., 2016)). Weitere drei RCTs (alle unter 30 TN) verglichen verschiedene Arten von Hautersatz und stellten keine signifikanten Unterschiede fest (siehe (Santema et al., 2016)). Eine weitere Studie (Zelen et al., 2014) stellte an einer kleinen Stichprobe (n=40) fest, dass ein wöchentlich angebrachter, aus dehydriertem Amnion/Chorion hergestellter Hautersatz signifikant besser zur Abheilung führt als 2 mal wöchentlich angebracht. (Auf eine GRADE-Darstellung wurde verzichtet.).

Eine kleinere RCT (Hu et al., 2016) verglich Spalthauttransplantat mit biotechnologischem Hautersatz mit nur Spalthauttransplantat und stellte nach 8 Wochen Nachbeobachtung keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der abgeheilten Wunden oder Amputationen (p>0,05) fest. Hu et al. berichten von einer geringeren Re-Ulzerierungsrate nach 12 Monaten, die numerischen Angaben hierzu sind jedoch unvollständig. Die Studie wurde gut randomisiert

und verblindet ausgewertet. Auf eine GRADE Darstellung wurde verzichtet. Die RCT wurde ausgeschlossen.

Eine Studie (Cazzell et al., 2015) untersuchte eine natürliche extrazelluläre Matrix (ECM) aus Schwein-Dünndarm-Submukosa (SIS) (Oasis Ultra Tri-Layer Matrix) an 82 Personen und wurde ausgeschlossen. Die Matrix wurde über einen Therapiezeitraum von 12 Wochen wöchentlich angebracht, mit NaCl befeuchtet und mit nicht anhaftendem Verband, Schaumstoffwundverband und Binde verbunden. Die Kontrollgruppe erhielt Standardwundtherapie (SWT) nach Ermessen der behandelnden Personen (Silber, Honig, wirkstofffreie Verbände). Nach 12 Wochen wurden in der SIS-Gruppe signifikant mehr komplette Wundverschlüsse beobachtet (22/41 vs. 13/41; $p=0,021$). In der Nachbeobachtungszeit von 16 Wochen waren in der SIS-Gruppe 22 und in der Standardwundtherapie 13 Wunden verschlossen, wobei hierunter sowohl neue Wundverschlüsse als auch 5 Re-Ulzerationen in die SIS-Gruppe und eine in die SWT-Gruppe fielen. Es wurde nur eine Mazeration in der SIS-Gruppe und keine in der SWT-Gruppe beobachtet. Auf eine GRADE-Darstellung wurde verzichtet. Die Studie wurde ausgeschlossen.

Eine Studie untersuchte eine Matrix aus tierischem Material (Alvarez et al., 2017). Da lediglich eine Interimsanalyse einer „open label“-RCT von 17 TN berichtet wird, wurde diese Studie ausgeschlossen. Eine weitere RCT (Leclercq et al., 2016), in der Hautersatz durch Vakuumversiegelungstherapie fixiert wurde, wurde mangels TN ($n=46$) und ungeeigneter Vergleichstherapie (Hydrokolloid) ausgeschlossen.

2.17.24 Plättchen- oder thrombozytenreiches Plasma (PRP) Synthese 2022

Autologes plättchenreiches Plasma (PRP) wurde in einem CSR (Martinez-Zapata Maria et al., 2016) sowohl zu DFU als auch UCV untersucht. Zudem wurden über die Update-Recherche zwei weitere SRs zu DFU identifiziert (Li et al., 2019, del Pino-Sedeño et al., 2019).

Das CSR schloss auch andere chronische Wunden ein und stellte in einer Meta-Analyse ($n=391$ Personen) unabhängig der Ätiologie keinen Unterschied im Vergleich zu Standardwundtherapie fest (RR 1,19 (95% KI 0,95-1,50), geringe Qualität der Evidenz). In den Adverse Events zeigt sich (bei 102 TN) unabhängig der Ätiologie bei sehr geringer Qualität der Evidenz ebenfalls kein Unterschied (RR 1,05 (95% KI 0,29-3,88)). Auf die GRADE-Tabellen zu diesen und den nachfolgend beschriebenen Ergebnissen sei auf das CSR (Martinez-Zapata Maria et al., 2016) verwiesen.

Die Methoden zur Gewinnung der Wachstumsfaktoren aus dem Plasma variierte, alle eingeschlossenen Studien verwendeten jedoch Eigenblut der TN. Subgruppenanalysen zu den unterschiedlichen Methoden konnten nicht mit ausreichender Aussagekraft durchgeführt werden.

Ein Studienregistereintrag (San Sebastian et al., 2014) weist auf eine weitere RCT hin, die jedoch bislang nicht publiziert wurde. Eine weitere Studie (Serra et al., 2014) untersuchte PRP ergänzend zu Spalthauttransplantation explorativ nur in kleinen Subgruppen mit der hier eingeschlossenen Wund-Ätiologie. Diese wurde ausgeschlossen.

DFU:

Zwei RCTs (Driver 2006; Li 2012 beide in (Martinez-Zapata Maria et al., 2016)) untersuchten PRP bei Personen mit DFU und konnten zum Endpunkt „Wundheilung“ gepoolt werden. Hierbei zeigte sich ein Vorteil in Bezug auf die Wundheilung (RR 1,22 (95% KI 1,01-1,49), n=189, geringe Qualität der Evidenz). Martinez-Zapata Maria et al. schätzen die Qualität der Evidenz wegen erheblichem Risk of Bias niedrig ein. Die für das Review aus dem Chinesischen übersetzte RCT von Li 2012 ist inzwischen auf Englisch publiziert (Li et al., 2015a). Es waren keine aussagekräftigen Daten zu weiteren Endpunkten (Wundflächenveränderung, Adverse Events, Schmerz, Lebensqualität) vorhanden. In einer aktuelleren Meta-Analyse wurden 8 RCTs (Ahmed 2017; Driver 2006, Li 2015; Jeong 2010, Karimi 2016, Kakagia 2007, Steed 1992; Steed 1996, alle in (del Pino-Sedeño et al., 2019)) zusammengefasst, in denen PRP (autolog und allogene) im Vergleich zu Standardwundtherapie untersucht wurde. Hier zeigt sich ein Vorteil für PRP (RR 1,41 (95% KI 1,08-1,84), $I^2=51%$), der sich auch in einer Sensitivitätsanalyse bestätigte. Allerdings ist hier eine Beobachtungsstudie inkludiert und es wurde über die Update-Recherche eine weitere RCT zu autologer PRP (Elsaid et al., 2020) identifiziert. Zudem scheint es sinnvoll, autologe und allogene PRP getrennt zu betrachten, zumal sich der bei Del Pino-Sedeño et al. gezeigte Vorteil hauptsächlich auf jene RCTs zurückführen ließ, die allogene PRP untersuchten (Steed 1992; Steed 1996; Jeong 2010 in (del Pino-Sedeño et al., 2019)) (RR 3,20 (95% KI 1,14-9,03)) und allesamt ein hohes Risk of Bias aufwiesen.

In der aktuellen RCT (Elsaid et al., 2020) wurde autologes PRP im Vergleich zu angefeuchteter Kompresse bei DFU untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie wurden zusammen mit den in Del Pino-Sedeño eingeschlossenen RCTs getrennt zu autologem und allogenen PRP gepoolt (siehe Abbildung 11). Der im Konfidenzintervall schon grenzwertig signifikante Vorteil für

autologe PRP in der Rate abgeheilter Wunden, der sich in der Meta-Analyse des CSR sowie in der Subgruppenanalyse bei Del Pino-Sedeño et al. zeigte, war in der Meta-Analyse unter Einschluss der neueren RCTs nicht mehr vorhanden (RR 1,20 (95% KI 1,00-1,45), moderate Qualität der Evidenz) (siehe Abbildung 11). Dieses Ergebnis zeigt sich in Sensitivitätsanalysen jedoch als recht robust. Im Fixed Effekts-Modell zeigt sich kein Vorteil (RR 1,20 (95% KI 0,97-1,49)), der Ausschluss der kleinen RCT von (Elsaid et al., 2020) verändert das Ergebnis ebenfalls nicht (RR 1,19 (95% KI 0,99-1,44)).

Für die allogene PRP zeigt sich ein Vorteil (RR 3,20 (95% KI 1,14-9,03)), der jedoch aufgrund von hoher Heterogenität, hohem Risk of Bias und geringer Präzision auf sehr niedriger Qualität der Evidenz beruht (siehe Abbildung 11).

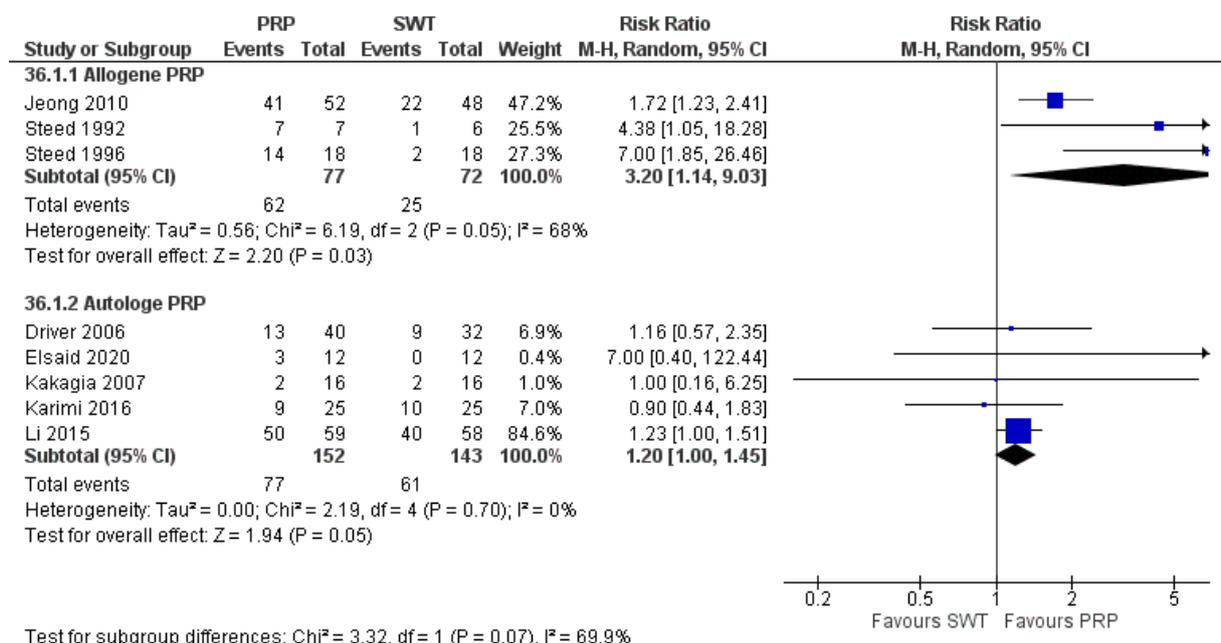


Abbildung 11: Wundverschluss bei PRP vs. SWT bei DFU

Die in Del Pini-Sedeño et al. durchgeführten Meta-Analysen (allogen und autologe PRP gemischt) zeigten weniger Adverse Events in der PRP-Gruppe (RR 0,80 (95% KI 0,66-0,96), p=0,02, I²=0%) und keinen Unterschied in Komplikationen (sehr niedrige Qualität der Evidenz).

Ein SR (Li et al., 2019), das auch chinesische Studien in die Meta-Analyse (n=13 Wagner 1-3) einschloss, konnte hingegen einen Vorteil für die autologe PRP in der Heilungsrate zeigen (RR 1,41 (95% KI 1,29-1,54), moderate Qualität der Evidenz). Die Ergebnisse zu den Adverse Events (basierend auf 3 RCTs) sind vergleichbar (OR 0,34 (95% KI 0,15-0,77), moderate

Qualität der Evidenz). Für die GRADE-Einschätzung sei auf dieses SR (Li et al., 2019) verwiesen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich positivere Effekte für die allogene PRP auf der Basis von RCTs zeigen, die ein hohes Risk of Bias aufweisen, zum Teil sehr wenige TN inkludierten und eine erhebliche Heterogenität (I² 68%) aufweisen. Vorteile für die autologe PRP sind grenzwertig und hängen stark vom Einschluss einzelner sehr kleiner Studien (zum Teil aus dem Chinesischen übersetzt) mit überwiegend hohem Risk of Bias ab. Eine RCT-basierte Meta-Analyse der Leitliniengruppe unter Einschluss der neueren RCT von (Elsaid et al., 2020) spiegelt die Ergebnisse aus (del Pino-Sedeño et al., 2019) und (Li et al., 2019) im Trend wider. Auf die Zusammenfassung von autologem und allogenen PRP wurde hier verzichtet.

CVU: Die Meta-Analyse zum Endpunkt „Wundheilung“ zeigt bei geringer Qualität der Evidenz keinen Vorteil im Hinblick auf die Wundheilung bei CVU (RR 1,02 (95% KI 0,81-1,27)). Zu weiteren Outcomeparametern lagen nicht ausreichend Daten zur Analyse vor (Martinez-Zapata Maria et al., 2016).

Tabelle 118: GRADE Plättchen- oder thrombozytenreiches Plasma (PRP) (autolog & allogene) verglichen mit Standardwundtherapie bei DFU

Bibliographie: Daten teils aus del Pino-Sedeño et al. (2019)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Plättchen- oder Thrombozytenreiches Plasma (PRP) (autolog & allogene)	Standardwundtherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Wundverschluss bei autologer PRP

5 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	77/152 (50.7%)	61/143 (42.7%)	RR 1.20 (1.00 bis 1.45) ^c	85 mehr pro 100 weniger bis 192 mehr)	⊕⊕⊕ ○ MODE RAT	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	--------------------------------------	---------------------------------------	----------------------	--

Adverse Events (autolog & allogene)

2 ^d	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^e	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^f	schwerwiegend ^g	keine			RR 0.80 (0.66 bis 0.96)	1 weniger pro 100 weniger bis 1 weniger)	⊕○○ ○ SEHR NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	----------------------------	----------------------------	-------	--	--	-------------------------	--	--------------------------	--

Komplikationen (autologes Plasma)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Plättchen- oder Thrombozytenreiches Plasma (PRP) (autolog & allogene)	Standardwundtherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		
3 ^h	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^{e,i}	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^f	schwerwiegend ^g	keine			RR 0.57 (0.25 bis 1.28)	1 weniger bis 1.00 weniger	⊕○○○ ○ SEHR NIEDRIG	

Wundverschluss bei allogener PRP

3 ^k	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^l	schwerwiegend ^m	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^j	keine	62/77 (80.5%)	25/72 (34.7%)	RR 3.20 (1.14 bis 9.03)	764 mehr bis 1.00 mehr	⊕○○○ ○ SEHR NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	---------------	-------------------------	------------------------	---------------------------	--

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; MD: Mean difference

- a. Driver 2006; Elsaid 2020; Kakagia 2007; Karimi 2016; Li 2015 Eigene MA
- b. Zuordnung zu Gruppen in 3 von 5 Studien unklar, Outcomeverblindung in 2 von 5 unklar. Attrition Bias in einer der größeren Studien.
- c. In Sensitivitätsanalysen robust
- d. Driver 2006; Jeong 2010 (autolog & allogene gemischt). Daten aus Del Pino-Sedeno (2019)
- e. Eine Studie weist attrition bias und selective reporting auf, die andere unklare Gruppenzuordnung.
- f. Ältere Studien (Hygiene, Herstellungsstandards vermutlich nicht den aktuellen entsprechend)
- g. zuwenig Power wahrscheinlich
- h. Driver 2006; Li 2015; Achmed 2017
- i. Eine Beobachtungsstudie inkludiert (Achmed 2017),
- j. Sehr großer KI
- k. Jeong 2010; Steed 1992; Steed 1996 Daten aus Del Pino-Sedeno (2019). Eigene MA
- l. Unklare Berichterstattung in fast allen Punkten & keine Verblindung in zwei der Studien
- m. I2 68%

2.17.25 Traditionelle chinesische Medizin, Kräuter und sonstige alternative Produkte 2022

Es wurden einige RCTs (Ko et al., 2014, Li et al., 2011, Kucharzewski et al., 2013a, Nasiri et al., 2015, Panahi et al., 2017, Romanelli et al., 2015a, Shrivastava, 2017, Siavash et al., 2015, Viswanathan et al., 2011, Solovastru et al., 2017) zu chinesischen Kräutern, Pflanzenextrakten und Ölen identifiziert, die jedoch wegen geringer Anzahl von TN und geringer Zuordenbarkeit zu Meta-Analysen ausgeschlossen wurden. Li et al. (Li et al., 2015b) untersuchte lokale Kräuteranwendungen der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) bei UCV in einer systematischen Übersichtsarbeit.

Die Arbeit ist in Bezug auf die Nachvollziehbarkeit der darin berichteten Angaben kritisch einzuschätzen. Es wird zwar berichtet, dass die TCM wirksam in Bezug auf Heilung, Schmerz und Re-Ulzerationsrate ist, die Messmethoden und Endpunktdefinition ist jedoch völlig unklar (siehe GRADE-Bewertung Tabelle 119). Da die RCTs in Original nur in Chinesisch vorliegen, konnten die Unklarheiten nicht geklärt werden. Das Review wurde ausgeschlossen.

Ein CSR (Dat Anthony et al., 2012) setzte sich mit Aloe Vera auseinander, konnte jedoch keine RCTs im Einschlussgebiet der Leitlinie finden.

Eine chinesische Studie (Zhang et al., 2019a) setzte sich mit einer traditionellen „Shengji Yuhong ointment“ Salbe-Gaze im Vergleich mit Vaseline-Gaze bei Beinwunden überwiegend venöser Art (12% andere Wunden) bei 400 Personen auseinander. Die Gaze wurde jeweils auf gereinigte und debridierte Wunden aufgebracht und alle zwei Tage über 4 Wochen erneuert.

Es wird von einer signifikant verbesserten Heilungsrate nach 4 Wochen (IG 55/200, KG 20/200) (RR 2,75 (95% KI 1,71-4,41)) sowie von einer verbesserten Wundflächenreduktionsrate ($p < 0,01$) berichtet (siehe Abbildung 12). Die Studie ist teilweise ungenau berichtet (z.B. Drop-outs, Baselinevergleichbarkeit) und es ist unklar, welche Population (complete case, per protocol, ITT) den Analysen zugrunde liegt, was zu einer moderaten und niedrigen Qualität der Evidenz führte (siehe Tabelle 120).

Tabelle 119: GRADE - Traditionell chinesische Medizin vs. Standardwundtherapie bei UCV

Bibliographie: Li et al. (2015b)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	lokal angewendete traditionelle chinesische Medizin	Standardwundtherapie	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

"Wirksamkeitsrate " Kombiniertes Endpunkt (Follow up: range 6 Monate bis 10 Jahre; assessed with: Absolute Heilungsrate, Wundflächenveränderung kombiniert)

8	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine	305/323 (94.4%)	225/303 (74.3%)	RR 1.27 (1.18 bis 1.37)	200 mehr pro 1.000 (von 134 mehr bis 275 mehr)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	----------------------------	---------------------	-------	-----------------	-----------------	-------------------------	--	-----------------	----------

Rezidivrate (Follow up: range 6 Monate bis 10 Jahre; assessed with: unklar definiert)

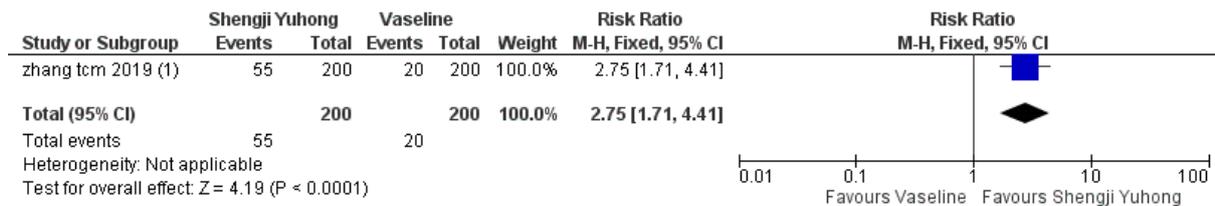
3	randomisierte klinische Studien	very schwerwiegend ^{a,c}	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine	-/0		RR 0.86 (0.31 bis 2.39)	1 weniger pro 1.000 (von 2 weniger bis 0 weniger)	⊕○ ○○ VERY LOW	
---	---------------------------------	-----------------------------------	---------------------	----------------------------	---------------------	-------	-----	--	-------------------------	---	----------------------	--

Schmerz (Follow up: range 6 Monate bis 10 Jahre; assessed with: unklar)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	lokal angewendete traditionelle chinesische Medizin	Standardwundtherapie	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		
2	randomisierte klinische Studien	very schwerwiegend ^{a,c}	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	keine			-	MD 0.75 score points niedriger (2.15 niedriger bis 0.65 höher)	⊕○ ○ VERY LOW	

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; MD: Mean difference

- a. 6 von 8 RCTs unklar berichtet in Bezug auf Zuteilung, Randomisierung, attrition bias, Verblindung. Meta-Analyse fraglich in Bezug auf Vergleichbarkeit (Follow up bis zu 10 Jahre).
- b. Directness der Patient*innen, Interventionen und vor allem Outcomes (kombinierter Endpunkt oder unklare Messmethoden) nicht valide einschätzbar, da unklar berichtet und aus dem chinesischen übersetzt.
- c. Keine Details zur Meta-Analyse angegeben. Studiencharakteristik und absolute Zahlen, MW SD unklar.



Footnotes

(1) Unklarer Denominator

Abbildung 12: Shengji Yuhong vs.Vaseline bei UCV

Tabelle 120: GRADE - Shengji Yuhong vs. Vaseline bei UCV

Bibliographie: Zhang et al. (2019b)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Anderere Faktoren	Shengji Yuhong	Vaseline	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Wundverschluss (Follow up: 28 Tage)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	55/200 (27.5%)	20/200 (10.0%)	RR 2.75 (1.71 bis 4.41)	175 mehr pro 1.000 (von 71 mehr bis 341 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	--------------------------------	--	-----------------	--

Wundflächenveränderung (Follow up: 28 Tage)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^{b,c}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	"The reduction rate of wound area in the experimental group was significantly higher than that in the control group at each time point after treatment (P < .01). "			⊕⊕○ ○ NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	-----------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---	--	--	---------------------	--

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

a. Zhang 2019

b. Unklare Datengrundlage, keine Vergleichbarkeit der Baselinevariablen, Randomisierung und Verblindung "double blind" soweit ok, Outcomeverblindung nicht berichtet.

c. Baselineunterschiede und Ausgangswerte nicht berichtet

2.17.26 Autologer Fibrin-Wundverband 2022

Ein aus venösem Eigenblut des Patient*innen hergestellter plättchen- und leukozytenreicher Fibrin-Wundverband (LeucoPatch®), gewonnen durch Zentrifugation, wurde in zwei kleinen (ausgeschlossenen) Pilotstudien (Löndahl et al., 2015, Jørgensen et al., 2011) und einer groß angelegten RCT (Game et al., 2018) untersucht. Für die Leitlinie konnte die RCT von Game et al. herangezogen werden.

Hier wurden 266 Patient*innen mit DFU ohne klinische Zeichen einer Wundinfektion eingeschlossen, die innerhalb einer Run In-Periode von vier Wochen weniger als 50% Wundquerschnittsflächenreduktion aufwiesen und somit als „schwerheilend“ klassifiziert wurden. Patient*innen mit weniger als 4 Wochen zurückliegender oder geplanter Revaskularisation waren ausgeschlossen. Die Studie weist in Bezug auf Randomisierung, Verblindung und Auswertung (ITT-Analyse) ein geringes Risk of Bias auf. Die Interventionsgruppe (n=132) erhielt Standardwundtherapie (Off Loading und IWGDF-leitliniengerechte Therapie) mit ergänzendem autologen Fibrinpatch (einmal wöchentlich, über 20 Wochen), die Kontrollgruppe (n=134) reine Standardwundtherapie. Primärer Endpunkt war die Abheilung innerhalb von 20 Wochen. Zudem wurden sekundäre Endpunkte (Infektion, Amputation, Nebenwirkungen, LQ) erfasst. Innerhalb von 20 Wochen waren in der ITT-Analyse mehr Ulcera mit Standardtherapie abgeheilt (OR 1,58 (KI 96% 1,04-2,40), $p=0,0235$) (Signifikanzniveau 0,04!) (moderate Qualität der Evidenz), was sich bei Adjustierung an Wundgröße und Wunddauer sowie in einer Per Protocol-Analyse bestätigte. Zur Vergleichbarkeit mit anderen in der Leitlinie untersuchten Materialien erfolgte für die Leitlinie eine weitere ITT-Analyse auf Basis der zur Verfügung gestellten Daten und einem Signifikanzniveau von 0,05. Das Ergebnis zeigt ebenfalls einen knapp signifikanten Vorteil der autologen Fibrinauflage im Endpunkt Wundverschluss (RR 1,58 (95% KI 1,06-2,35)) im Vergleich zu SWT (entspricht einer NNT von 8 Patient*innen) (hohe Qualität der Evidenz). Kein Unterschied zeigte sich in der Wundheilung nach kürzerer Beobachtungszeit von 12 Wochen ($p=0,0882$), in der Wundinfektionsinzidenz oder in den Amputationsraten (verschiedene Lokalisation, zu unterschiedlichen Zeitpunkten). Die Ergebnisse zu Lebensqualität sind nicht berichtet (GRADE siehe Tabelle 121).

Tabelle 121: GRADE - Autologer Fibrin-Patch mit SWT vs. SWT bei DFU (ohne klinische Zeichen einer Wundinfektion)

Bibliographie: (Game et al., 2018)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Anderer Faktoren	Autologer Fibrin-Patch + SWT	SWT	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Wundheilung 20 Wochen (Wundverschluss) (Follow up: 20 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	45/132 (34.1%)	29/134 (21.6%)	OR 1.58 (1.04 bis 2.40) ^e	87 mehr pro 1.000 (von 7 mehr bis 182 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
----------------	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	----------------	----------------	---	--	------------------	--

Neue Amputation Major 20 Wochen (Follow up: 20 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^g	keine	2/132 (1.5%)	2/134 (1.5%)	OR 1.02 (0.14 bis 7.21)	0 weniger pro 1.000 (von 13 weniger bis 84 mehr)	⊕⊕○○ LOW	
----------------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------------------	-------	--------------	--------------	--------------------------------	---	-------------	--

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko; **OR:** Odds ratio

- a. Game et al. 2018
- b. Gute Randomisierung, Outcomeverblindung, Gruppenvergleichbarkeit.
- c. Weiter KI nahe 1
- d. ITT-Analyse unadjustiert Signifikanzniveau 0,05
- e. unadjustiert 96% KI. Adjustiert für Wunddauer & Wundgröße OR 1.89; 96% KI (1.07; 3.40]. Ergebnis bestätigt bei Signifikanzniveau 0,05, ITT ohne Adjustierung: RR 1.58; 95%KI [1.06; 2.35].
- f. Keine Outcomeverblindung aber harter Endpunkt. Bias eher unwahrscheinlich
- g. Weiter KI, wahrscheinlich zu weniger Power für diesen Endpunkt

2.17.27 Sonstiges

2.17.27.1 Narbenpatch Synthese 2022

Eine RCT (Kelechi et al., 2021) untersuchte ein kühlendes Produkt (auch „Kryotherapie“ genannt), bestehend aus einer ummantelten Hydrogel-Glyzerinplatte im Vergleich zu einem Placeboprodukt bei 140 Patient*innen mit abgeheilten UCV und DFU. Die Teilnehmer*innen wurden angewiesen, den auf 0°C gekühlten Patch alle zwei Tage für 30 Min. (bei Erwärmung der Hautgebiete über einen Zeitraum von 5 Tagen täglich) auf die Narbe zu legen. Zielgröße war das Wiederaufbrechen des Ulcus. Sie konnten nach 6 Monaten keinen Unterschied feststellen (Qualität der Evidenz sehr gering) (siehe Abbildung 13 und Tabelle 122).

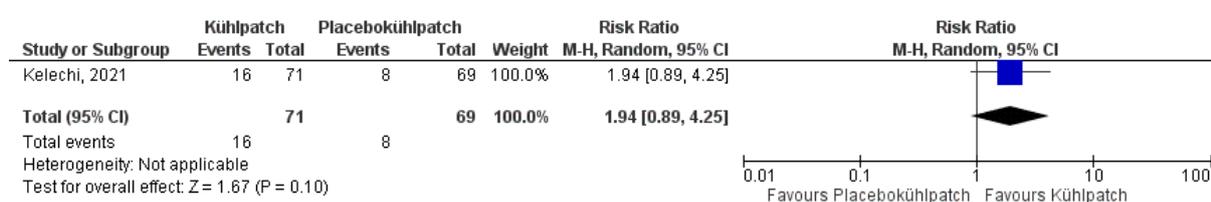


Abbildung 13: Kühlpatch vs. Placebokühlpatch bei abgeheilten UCV/DFU im Hinblick auf Ulcusrezidiv

Tabelle 122: GRADE - Kühlpatch vs. Placebokühlpatch bei abgeheilten UCV/DFU

Bibliographie: Kelechi et al. (2021)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Kühlung durch Hydrogel/Glyzerinpatch	Kühlung durch Placebo patch	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Re-Ulcerisierung

1 ^a	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^c	Schwerwiegend ^c	keine	17/71 (23.9%)	6/69 (8.7%)	RR 1.94 (0.89 bis 4.25)	82 mehr pro 100 (von 10 weniger bis 283 mehr)	⊕○○ Sehr niedrig	
----------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------	----------------------------------	----------------------------	-------	---------------	-------------	-----------------------------------	---	---------------------	--

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

a. Kelechi 2021

b. Randomisierung und Zuteilung ok., Es ist unklar, inwieweit Outcome Assessment verblindet war. Die Autor*innen geben an, dass die Begleitbehandlung ((z. B. Entlastung oder Kompression) wegen hoher Kosten oft nicht durchgeführt wurde. Inwieweit dies in den Gruppen unterschiedlich war, ist nicht geprüft.

c. Fallzahl zu gering

3 WUNDRAND- UND UMGEBUNGSSCHUTZ

3.1 Evidenzsynthese 2011

3.1.1 Acrylatfilm

Welche Effekte hat Wundrandschutz mit Acrylatfilm versus keinem Wundrandschutz bzw. anderen Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Wundheilungsstadien (Granulation, Exsudation)?

Maier-Hasselmann A., Burckhardt M.

Tabelle 123: Acrylatfilm

Evidenz	1 Systematische Übersichtsarbeit Schuren et al. 2005 (Schuren et al., 2005) daraus 2 RCTs (Cameron et al., 2005, Rolstad et al., 1994)
Wirksamkeitsprinzip	Acrylatfilm wird als schnelltrocknende Lösung auf die wundumgebende Haut bzw. den Wundrand aufgetragen und hinterlässt dort einen transparenten Schutzfilm. Er bildet eine wasserabweisende, wasser- und sauerstoffdurchlässige Schicht, welche eine begrenzte Zeit Schutz vor Feuchtigkeit bietet.
Anwendungshinweise	Der Film wird mittels steriler Applikatoren dünn und dicht am Wundrand aufgetragen. Zu beachten ist die durch Acrylatfilm erhöhte Adhäsivkraft klebender Materialien. Acrylatsprays oder -cremes, welche nicht ausdrücklich vom Hersteller für den Gebrauch am Wundrand ausgezeichnet sind, sollten in direkter Wundnähe nicht verwendet werden. Hier sollten nur Acrylatfilme zum Einsatz kommen, welche steril sind und gezielt aufgetragen werden können.

Hintergrundtext:

Die Evidenz wird aus zwei Studien abgeleitet, welche in der systematischen Übersichtsarbeit von Schuren et al. (Schuren et al., 2005) begutachtet wurden. Schuren et al. begutachteten zudem noch sechs weitere RCTs, welche zu diesem Thema aufgeführt, jedoch nicht den zugrundeliegenden Fragestellungen dieser Leitlinie entsprachen.

Endpunkt Schmerz: Die Verwendung von „Acrylatfilm“ im Vergleich zu „Zinkoxiden“ oder „Petrolatum“ (Vaseline) führte zu einer signifikanten Schmerzreduktion (RR 0,11; 95%-KI 0,02 bis 0,54) (Cameron et al., 2005, Rolstad et al., 1994).

Die Qualität der Evidenz ist als niedrig zu bewerten, die Randomisierung ist unklar. Weiterhin erfolgen keine Angaben zur Galenik der verwendeten Zinkoxidpaste oder der Art des verwendeten Öles bzw. der Fettsalbe.

Endpunkt Wundheilung: Bei Verwendung von Arclyatfilm im Vergleich zu Zinkpasten konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wundheilung ermittelt werden (Schuren et al., 2005). Es fehlen Angaben zur Galenik der Zinkoxidpaste. Die mittleren Gesamtkosten waren in der Zinkoxidpaste laut den Autor*innen signifikant höher ($p < 0,0001$). Die Evidenz ist in der GRADE-Systematik jedoch als niedrig zu bewerten. Die Fallzahl ist sehr klein und die Randomisierungszuordnung sowie die Verblindung der Teilnehmenden ist unklar.

Eine Studie von Neander (Neander und Hesse, 2003), in der GRADE-Systematik als moderate Qualität eingestuft, weist einige Ungereimtheiten auf. Zunächst wird unbelegt davon ausgegangen, dass eine Behandlung des Wundrandes mit Wasser keinen Einfluss auf eine Erythembildung hat. Ein Vergleich mit üblichen, zum Wundrandschutz eingesetzten Substanzen (z. B. Zinkoxid, Vaseline) wird nicht durchgeführt. Das Ergebnis eines therapeutischen Effekts von 100 % deutet zumindest auf die Wahl einer ungeeigneten Vergleichsintervention hin. Auffällig bleibt auch die fehlende Nennung der dermatologischen Kliniken und deren Art der Mitwirkung an der Studie, was Zweifel an der Glaubwürdigkeit des Studienergebnisses aufwirft. Die Studienergebnisse wurden daher im Rahmen der Empfehlungskonsentierung dieser Leitlinie nicht berücksichtigt.

Tabelle 124: GRADE Evidenzprofil Acrylatfilm 1

Author(s): Cameron, J., Hoffman, D., Wilson, J., Cherry, G. 2005 'Comparison of two peri-wound skin protectants in venous leg ulcers: a randomised controlled trial. Journal of Wound Care 14(5):233-236
Date: 2010-05-24
Question: Should Cavilon No String Barrier Film (3M Health Care) vs zinc paste compound be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Cavilon No String Barrier Film (3M Health Care)	zinc paste compound	Relative (95% CI)	Absolute		
Mean % decrease in wound area (follow-up 12 weeks; measured with: cm² ; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	18	17	-	MD 0.52 higher (4.245 lower to 5.285 higher) ³	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
wound healing (measured with: %; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	18	17	-	MD 0.26 lower (0.93 lower to 0.4 higher) ³	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Cost (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	18	17	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ⁴	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Adequate sequence generation and allocation concealment unclear. Unclear if participants and/or outcome assessors were blinded.
² Wide confidence interval.
³ Confidence interval was calculated as not provided by the authors.
⁴ The mean total costs over the study duration were significantly higher (p<0.0001) for the zinc oxide group (£31.6) than the NSBF group (£20.6). Total costs = no. of visits x average nursing time (h) x nursing cost/h + material cost.

Tabelle 125: GRADE Evidenzprofil Acrylatfilm 2

Author(s): Cameron J, Hoffman D, Wilson J, Cherry GW. Comparison of two peri-wound skin protectants in venous leg ulcers: a randomised controlled trial. J Wound Care 2005;14(5):233–6. Rolstad BS, Borchert K, Magnan S, Scheel N. A comparison of an alcohol-based and a siloxanebased peri-wound skin protectant. J Wound Care 1994;3(8):367–8.
Date: 2010-05-18
Question: Should 3M Cavilon no-string barrier film vs zinc oxide/petrolatum be used for chronic ulcers?
Settings: unclear
Bibliography: Schuren J, Becker A, Sibbald RG. A liquid film-forming acrylate for peri-wound protection: a systematic review and meta-analysis (3MTM Cavilon™ no-string barrier film). Int Wound J 2005;2:230–238.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							3M Cavilon no-string barrier film	zinc oxide/petrolatum	Relative (95% CI)	Absolute		
Pain												
2	randomised trials	serious ^{1,2}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	1/32 (3.1%)	13/31 (41.9%)	RR 0.11 (0.02 to 0.54)	373 fewer per 1000 (from 193 fewer to 411 fewer)	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		

¹ Methodological quality of specific studies is not detailed by the review authors. They state that 'allocation' - presumably allocation concealment - was adequate for this study. In general comments about the methodological quality of research in this area they describe it as 'poor' for a variety of reasons (p. 233-4).
² Methodological quality of specific studies is not detailed by the review authors. They state that 'allocation' - presumably allocation concealment - was adequate for this study. In general comments about the methodological quality of research in this area they describe it as 'poor' for a variety of reasons (p. 233-4). Random allocation appears not to have been used in one of the studies.
³ Small sample size.

3.1.2 Zinkoxidhaltige Produkte

Welche Effekte hat Wundrandschutz mit Zink versus keinem Wundrandschutz bzw. anderen Verfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Wundheilungsstadien (Granulation, Exsudation)?

Maier-Hasselmann A., Burckhardt M.

Tabelle 126: Zinkoxidhaltige Produkte

Evidenz	1 Systematische Übersichtsarbeit Schuren et al. 2005 (Schuren et al., 2005) daraus 2 RCTs (Cameron et al., 2005, Rolstad et al., 1994)
Wirksamkeitsprinzip	Je nach Menge des eingearbeiteten Zinkoxids entstehen Zubereitungen unterschiedlicher Konsistenz. Die relativ weichen Zinksalben enthalten 10 % Zinkoxid, während die Zinkpasten mit einem Gehalt von 25 bis 30% sehr viel fester sind und sich schwerer auftragen lassen. Die Wirkung der Zinkpaste ist lokal schützend, auch pflegend. Den Pasten werden kühlende, antiphlogistische, abtrocknende und schützende Eigenschaften zugeschrieben (Wysocki et al., 1993).
Anwendungshinweise	Zinkoxid kann prophylaktisch im Falle des Risikos möglicher Wundrandirritationen eingesetzt werden. Je nach Galenik der Zinkoxidmischung kann die Entfernung durch die feste Anhaftung erschwert sein. Fest haftende Pasten können (unsterile) Rückstände im Wundgrund hinterlassen und zudem die Beurteilung des Wundrandes erschweren. In der Nähe des Wundgrundes sind daher Produkte vorzuziehen, welche aufgrund ihrer Galenik keine Rückstände hinterlassen.

Hintergrundtext:

Randomisierte Studien zum Wundrandschutz existieren für Acrylatfilm im Vergleich zur Zinkpaste (Schuren et al., 2005). Die Qualität der Evidenz ist jedoch niedrig und die Galenik der Zinkpaste nicht näher benannt. Die Ergebnisse Acrylatfilm versus Zinkpaste sind in Kap. 3.1.1 näher beschrieben.

3.1.3 Sonstige Verfahren zum Wundrand- und Wundumgebungsschutz

Maier-Hasselmann A., Burckhardt, M.

Zu weiteren Verfahren konnte keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie ermittelt werden. Daher erfolgt eine kurze Zusammenfassung auf der Grundlage physikalischer Wirkweisen des jeweiligen Materials.

Hydrofasern: Die Wundtherapie mit einer Hydrofaser kann auf physikalische Weise den Wundrand schützen, da die Flüssigkeit aus der Wunde den Wundrand durch die vertikale Flüssigkeitsableitung nicht über die Wunde hinaus mazeriert. Daneben kann die Hydrofaser aber auch zur Trocknung eines feuchten Wundrandes eingesetzt werden. Hierzu konnten keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie ermittelt werden.

Polyacrylathaltige Saugkompressen: Schutz durch Exsudatbindung

Hydrokolloide/Folien: Um eine trockene Wundumgebung insbesondere vor den Läsionen durch Pflasterklebstoffe zu schützen, können Hydrokolloid- oder Folienstreifen angebracht werden.

Steroide: Der Gebrauch von topischen Steroiden in der Therapie von am Wundrand auftretenden Allergien sowie in der Behandlung von immunologischen Hauterkrankungen, die ggf. der chronischen Wunde zugrunde liegen, erscheint sinnvoll und sollte entsprechend den Leitlinien der dermatologischen Fachgesellschaften erfolgen.

Öle: Sowohl petrochemisch hergestellte als auch natürlich gewonnene Pflanzenöle und -fette werden zur Hautpflege eingesetzt. Die Anwendungshinweise der Hersteller und das Allergierisiko sind dabei zu beachten.

Schutz vor Austrocknung

Zellgewebe, welches unter erschwerten Bedingungen entsteht (z.B. mangelnde nutritive Versorgung in fibrosklerotisch vorgeschädigter Gewebestruktur), ist bevorzugt zu schützen. Es wird angenommen, dass die Anwendung allgemeiner Prinzipien der Hautpflege (z.B. Hydratation bei trockener Haut, angemessene Reinigungsintervalle, Vermeidung unnötiger Manipulation) die Widerstandskraft der Haut erhalten (Dunning, 2007, Korner et al., 2009). Sollten Patient*innen allergisch oder irritativ auf Substanzen/Inhaltsstoffe reagieren, sind diese grundsätzlich zu vermeiden.

3.2 Evidenzsynthese 2022

Über die systematische Recherche wurde nur eine RCT (Dini et al., 2013) identifiziert. In dieser wurde bei 50 TN mit UCV Biocellulose (Suprasorb X)+Schaumstoffwundverband mit Schaumstoffwundverband ohne Zusatz verglichen. Die Studie berichtet einige signifikante Änderungen in der Wundheilung, hatte jedoch größere Wunden in der Kontrollgruppe. Sie wurde aufgrund geringer Teilnehmendenrate ausgeschlossen.

Systematische Übersichtsarbeiten (O'Connor und Murphy, 2014, Game et al., 2016, Norman et al., 2018, Dini et al., 2020) identifizierten keine weiteren nach 2011 publizierten Studien zum Wundrand- und Wundumgebungsschutz. Auf eine Amstar Bewertung wurde verzichtet.

4 ADJUVANTE MAßNAHMEN (FRÜHER PHYSIKALISCHE INTERVENTIONEN)

4.1 Evidenz zu physikalischen Verfahren

4.1.1 Vakuumversiegelungstherapie Synthese 2011

Welchen Effekt hat die Vakuumtherapie auf die Wundheilung im Vergleich zu keiner Vakuumtherapie bzw. mit anderen Verfahren? Mit welchen Effekten ist in den verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation) zu rechnen?

Gregor S., Wolff R.

Tabelle 127: Vakuumtherapie

Evidenz	<p>1 Systematische Übersichtsarbeit Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2006 (Institute for Quality Efficiency in Health Care, 2006, Gregor et al., 2008) daraus 5 RCTs (Eginton et al., 2003, Ford et al., 2002, Joseph et al., 2000, Wanner et al., 2003, Armstrong und Lavery, 2005)</p> <p>1 Systematische Übersichtarbeit Ubbink et al. 2008 (Ubbink et al., 2008b) daraus 3 RCTs (McCallon et al., 2000, Vuerstaek et al., 2006, Eginton et al., 2003)</p> <p>1 HTA Medical Advisory Secretariat 2006 (Medical Advisory Secretariat Ontario Health Technology Advisory Committee, 2006)</p> <p>1 systematische Übersichtsarbeit Peinemann & Sauerland (Peinemann und Sauerland, 2011) daraus 4 RCT (Blume et al., 2008, Mody et al., 2008, Sepulveda et al., 2009, Perez et al., 2010)</p>
Wirksamkeitsprinzip	<p>Bei der Vakuumtherapie erfolgt die Anbringung eines porösen Schwamms auf bzw. in eine Wunde. Es gibt verschiedene verfügbare Schwammmaterialien mit unterschiedlichen Porositäten und Eigenschaften. Die Wunde wird anschließend unter Einschluss des Schwamms meist unter Verwendung einer Folie (aber z.B. auch Hydrokolloide möglich) luftdicht abgeschlossen. Danach erfolgt die Anlage eines Unterdrucks in den Schwamm, der sich aufgrund der luftdichten Situation zusammenzieht. Hierdurch entstehen ein lokaler Druck im Gewebe und ein stetiger Exsudat-transport. In Abhängigkeit der verschiedenen Sogapplikationsformen (z. B. Redondrainage, Pumpe) entstehen verschiedene lokale Drücke bzw.</p>

Anwendungsmöglichkeiten (kontinuierlicher Sog, intermittierender Sog, Spül-Saug-Wechsel). Der dauerhaft oder intermittierend angelegte Sog führt zu einem Abtransport von an der Wundoberfläche liegenden Stoffen (Exsudatmanagement). Der Sog führt, da die Wundfläche mittels Folie luftdicht abgeschlossen wird, zudem zu einem lokalen Druck auf das Gewebe. Hieraus resultieren eine lokale Oedemreduktion und Durchblutungsveränderungen im Wundareal aber auch in der Umgebung. Diese führen zu vielfältigen, bis heute nur zum Teil verstandenen, Veränderungen in der Physiologie der Wundheilung.

Anwendungshinweise

Die verschiedenen zur Verfügung stehenden Systeme und Materialien sollten nach den individuellen Erfordernissen der Patient*innen variiert werden (z. B. unterschiedlich geeignete Materialien und Sogstärken für unterschiedliche Wunden).
Das Medizinproduktegesetz ist zu beachten.

Hintergrundtext:

Die Vakuumversiegelung stellt seit ihrer Einführung in den klinischen Alltag eine Alternative zur klassischen Wundauflage dar (Argenta und Morykwas, 1997). Die Kombination von Schaumstoffen unterschiedlicher Porosität mit aktiver Sogapplikation führt zu einer aktiven Wundbehandlung, die in den letzten Jahren eingehend untersucht wurde (Ubbink et al., 2008b). Alle in der internationalen Literatur durchgeführten randomisierten Studien bzw. alle in geeigneten Metaanalysen integrierten Studien haben Schwämme benutzt. Es gibt auch die Applikationsform mit Gaze, zu der aber keine entsprechenden Daten vorliegen.

Die Verbreitung in westlichen Industrienationen mit einem zwischenzeitlichen Jahresumsatz von über einer Milliarde US-Dollar betont die zunehmende Bedeutung der Methode (Gregor et al., 2008). In Deutschland sind mittlerweile verschiedene Hersteller auf dem Markt, deren Produkte aber trotz unterschiedlicher Geräteausführungen alle auf dem gleichen Prinzip aufbauen. Aktuell finden zunehmend Versuche statt, die Methode für die ambulante Behandlung in Deutschland zu etablieren.

Seit ihrer Einführung sind verschiedene Versuche vorgenommen worden, die Effekte der Vakuumversiegelung im Rahmen von Metaanalysen zu beschreiben. Limitierend ist die Qualität und Anzahl der zur Verfügung stehenden, in die Analysen einfließenden Arbeiten. Trotz ihrer weiten Verbreitung existieren kaum randomisierte Untersuchungen zur Vakuumversiegelung und vor allem die mangelnde Qualität der Untersuchungen beschränkt

aus ihnen abgeleitete allgemeingültige Empfehlungen erheblich. Die Studienlage zur Vakuumversiegelung erlaubt zudem aufgrund der inhomogenen Untersuchungen keine Metaanalyse. Es wurden verschiedenste Zielkriterien und Surrogate untersucht. Verschiedene konkretisierte Fragestellungen (s. Tabellenanhang) gingen in die Analytik ein, die im folgenden Text mit einer zusammenhängenden Bewertung erläutert werden sollen.

Im Jahre 2000 publizierte McCallon (McCallon et al., 2000) eine Untersuchung, in der die Reduktion der Wundfläche und die Zeit bis zur kompletten Heilung analysiert wurden. Die vermeintliche Randomisierung stellt lediglich eine Alternation dar (Patient*innen wurden abwechselnd in die Gruppen verteilt). Aufgrund des oben beschriebenen Randomisierungsverfahrens sollte die Untersuchung aber eher als „pseudo“- bzw. „quasi“-Randomisierung betrachtet werden (Institute for Quality Efficiency in Health Care, 2006). Darüber hinaus erlaubt die geringe Fallzahl keine geeignete Analyse, um daraus eine Empfehlung ableiten zu können.

Das bei Menschen mit Diabetes relevante Outcome-Kriterium „Vermeidung von Amputationen“ wurde bei Armstrong als sekundäres Zielkriterium sowohl für alle Reamputationen als auch für die immobilisierenden und mit relevanter Letalität vergesellschafteten Reamputationen oberhalb des Fußes betrachtet (Armstrong und Lavery, 2005). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden. Die Bedeutung der Studie liegt darin, dass sie über eine hohe Fallzahl verfügt und trotz aller vorhandenen medizinisch inhaltlichen und methodischen Mängeln (Maegele et al., 2006) doch derart gestaltet ist, dass sie als Basis für Empfehlungen mit berücksichtigt werden sollte. Es werden Patient*innenversorgungen nach Amputationen aufgrund von diabetischen Ulzerationen beschrieben. Hier stellt sich die Frage der Chronizität der Wunden, weshalb die Ergebnisse im Rahmen der IQWiG-Metaanalyse berücksichtigt wurden, aber bei der Cochrane-Analyse ausgeschlossen wurden. Ein positiver Effekt der Methode wird beschrieben für die Bildung von Granulationsgewebe (in einer eigenen Definition) und für die Wundheilungsrate, definiert als Zeit bis zum kompletten Wundverschluss.

Im Jahre 2003 publizierte Eginton eine Untersuchung, in der die prozentuale Abnahme der Wundlänge, des Wundumfangs, der Wundtiefe, der Wundfläche und des Wundvolumens analysiert wurden (Eginton et al., 2003). Die im Cross-over-Design angelegte Studie untersucht die Daten von sechs (von initial zehn eingeschlossenen) Patient*innen bzw. sieben (von initial elf eingeschlossenen) Wunden aus zwei Zentren. Die Randomisierung verbleibt unklar, eine Fallzahlplanung ist nicht erkennbar und eine Intention-to-treat-Analyse hat nicht stattgefunden. Die nicht in die Auswertung eingegangenen Patient*innen bzw. Wunden wurden mit Angabe der Gründe beschrieben. In dieser Studie wird trotz der niedrigen Fallzahl

mit der prozentualen Reduktion der Wundtiefe und des Wundvolumens der einzige statistisch signifikant nachgewiesene Effekt im Rahmen der in die verschiedenen Metaanalysen eingegangenen Studien beschrieben (Ubbink et al., 2008b).

Die beschriebenen Parameter lassen sich weitestgehend in dem Begriff Wundgrößenverkleinerung zusammenfassen. In einer Metaanalyse, die sowohl randomisierte als auch nicht-randomisierte Studien ($n = 81$ für die Vakuumversiegelung, $n = 74$ für die Kontrollgruppe) mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen eingeschlossen hat (Egintons Arbeit wurde hier aufgrund des speziellen Cross-over-Designs ausgeschlossen), konnte ein signifikanter Effekt für eine prozentuale Wundgrößenveränderung gezeigt werden (Institute for Quality Efficiency in Health Care, 2006). Dieser beschriebene Effekt wird auch durch Teilaspekte einer Untersuchung von 2006 unterstützt (Vuerstaek et al., 2006). Die Zeit bis zur „wound bed preparation“ bzw. zum Wundverschluss war in der Untersuchung signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe. Da Wundverschluss letztlich eine Funktion von Verkleinerung pro Zeiteinheit darstellt, können die Ergebnisse bei allen Einschränkungen der vorsichtigen Betrachtung aufgrund der eingehenden Datenqualität als gleichgerichtet interpretiert werden.

Im Rahmen der Therapie aufgetretene Komplikationen bzw. Komplikationsraten sind nur selten beschrieben. Insgesamt sind in den Analysen zwölf Ereignisse beschrieben, allerdings sind diese in der Arbeit von Joseph et al. bezogen auf Wunden und bei Ford et al. auf Patient*innen aufgetreten (Ford et al., 2002, Joseph et al., 2000). Ein relevanter Vorteil kann nicht abgeleitet werden. Die Arbeit von Ford untersucht die Vermeidung von Wundrezidiven und Revisionseingriffen. Es wurden geplante und ungeplante Eingriffe unterschieden. Die Art des gewählten Wundverschlusses könnte einen Surrogatparameter darstellen (Institute for Quality Efficiency in Health Care, 2006). Weder die gewählte Eingriffsart noch die direkte Analyse der vermiedenen bzw. vereinfachten Wundverschlüsse lässt eine klare Empfehlung zu.

In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit (Peinemann und Sauerland, 2011) ohne Metaanalyse wird die seit der Veröffentlichung der IQWiG-Reports (Institute for Quality Efficiency in Health Care, 2006) publizierte Literatur aufgearbeitet. Die Suchstrategie in den verwendeten Datenbanken wurde auf randomisierte Studien beschränkt. Lediglich in einzelnen Arbeiten (bzw. in Subgruppen der Arbeiten) wurde der Behandlungseffekt auf Wundarten untersucht, die in dieser Leitlinie bearbeitet werden (Blume et al., 2008, Mody et al., 2008, Sepulveda et al., 2009, Perez et al., 2010). Blume beschreibt in einer multizentrischen randomisierten, nicht verblindeten Untersuchung eine signifikant beschleunigte Wundheilung, eine signifikant größere Abheilungsrate und eine signifikant

verringerte sekundäre Amputationsrate für diabetische Fußulcera innerhalb von 112 Tagen Behandlungszeitraum. Sepulveda beschreibt eine signifikant reduzierte Zeit zur Wundflächenreduktion bei Patient*innen mit diabetischen Fußulcera nach vorrangegangener Amputation (Blume et al., 2008). Perez beschreibt die Behandlung von 23 Patient*innen mit chronischen Wunden innerhalb des randomisierten Gesamtkollektivs, ohne eine differenzierte Angabe über die Subgruppenergebnisse zu machen. Hervorzuheben ist, dass Mody und Perez Behandlungssysteme untersucht haben, die auch in nicht hochindustrialisierten Regionen angewendet werden können.

In einer Arbeit (Vuerstaek et al., 2006, Ubbink et al., 2008a) wurden zudem Angaben zu Lebensqualität und Kosten der Vakuumversiegelung gemacht. Für die Lebensqualität, gemessen mit EuroQol (EQ-5D), zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (WMD 1,00 (95 %KI -6,88-8,88)). Nach Angaben der Autor*innen unterscheiden sich die Kosten der beiden Verfahren (moderne Wundauflagen, 5.452 US Dollar vs. Vakuumversiegelung, 3.381 US Dollar) signifikant ($p < 0,001$). Allerdings werden keine Details zum Effektschätzer angegeben.

Fazit:

Zusammenfassend erscheinen die vorhandenen Daten nicht geeignet, klare Empfehlungen zur Verwendung der Vakuumversiegelung zu geben. Bis heute liegen nur wenige angemessene Untersuchungen vor und ein Vorteil für die Methode konnte in den Arbeiten nur für Surrogatparameter aufgezeigt werden. Schon in der Vergangenheit wurde von verschiedenen Autor*innen die Bedeutung des vollständigen Wundverschlusses hervorgehoben bzw. die Bedeutung der Wundgrößenverkleinerung in Frage gestellt (Medical Advisory Secretariat Ontario Health Technology Advisory Committee, 2006, Etöz et al., 2000).

Zukünftige Untersucher sind aufgefordert, die vorhandenen Wissenslücken mittels geeigneter Untersuchungen zu schließen.

Hierzu liegt eine Untersuchung aus Kanada aus dem Jahr 2006 vor (Ogrin et al., 2009). Der Versuch einer gemeinsamen Studienbewertung unter dem Zielkriterium des kompletten Wundverschlusses ohne weitere chirurgische Maßnahmen binnen eines Follow-up-Zeitraums von 16 Wochen gelang nicht wirklich. Die niedrige Qualität der einfließenden Untersuchungen ließ die Bewertung nur aus einer Untersuchung zu. Bei fehlender Signifikanz (RR 1,37 (95%-KI 0,87-2,1)) kann keine evidenzbasierte Empfehlung abgeleitet werden.

Tabelle 128: GRADE Evidenzprofil Vakuumtherapie 1

Author(s): McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, Mc-Culloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy/Wound Management* 2000;46(8):28-34.

Date: 2010-05-10

Question: Should topical negative pressure vs moist gauze dressings be used for diabetic foot ulcers?

Settings: hospital

Bibliography: UbbinkDT, Westerbos SJ, EvansD, Land L, VermeulenH. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001898. DOI: 10.1002/14651858.CD001898.pub2. wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001898. DOI: 10.1002/14651858.CD001898.pub2.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Topical negative pressure	Moist gauze dressings	Relative (95% CI)	Absolute		
Reduction in wound surface % (measured with: Reduction in wound surface %; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5	5	-	MD 18.90 higher (6.33 lower to 44.14 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Time to complete healing (measured with: days; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5	5	-	MD 20.00 lower (52.31 lower to 12.31 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

¹ No allocation concealment, unclear if comparable at baseline, withdrawals not described, patients and health carers not blinded, Outcome assessment not blind, no sample size calculation.

² Wide confidence interval

Tabelle 129: GRADE Evidenzprofil Vakuumtherapie 2

Author(s): Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg.* 2003; 17: 645-649. Ford CN, Reinhard ER, Yeh D, Syrek D, De Las MA, Bergman SB, Williams S, Hamori CA. Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus the healthpoint system in the management of pressure ulcers. *Ann Plast Surg.* 2002; 49: 55-61. Joseph E, Hamori CA, Bergman S, Roaf E, Swann NF, Anastasi GW. A prospective randomized trial of vacuum-assisted closure versus standard therapy of chronic nonhealing wounds. *Wounds.* 2000; 12: 60-67. Wanner MB, Schwarzl F, Strub B, Zaech GA, Pierer G. Vacuum-assisted wound closure for cheaper and more comfortable healing of pressure sores: a prospective study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2003; 37: 28-33.

Date: 2010-05-21

Question: Should NPWT vs moisted and/or gel dressings be used in patients with chronic wounds?

Settings: inpatient/outpatient

Bibliography: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Vakuumversiegelungstherapie von Wunden [German]. Final report N04-03. 4/2006. Published March 2006. Cologne (Germany). www.iqwig.de Gregor S, Maegele M, Sauerland S, Krahn JF, Peinemann F, Lange S. Negative Pressure Wound Therapy. A Vacuum of Evidence? *Arch Surg* 2008;143(2):189-196

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							NPWT	moisted and/or gel dressings	Relative (95% CI)	Absolute		
Change of wound size (follow-up 6 weeks¹; Better indicated by lower values)												
3 ²	randomised trials	serious ^{3,4}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	49	44	-	SMD 0.45 lower (0.87 to 0.04 lower) ⁵	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Change of wound area (follow-up 2 weeks; Better indicated by lower values)												
1 ⁶	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	7	7	-	MD 22.3 lower (35.98 to 8.62 lower) ⁵	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ Pooled data: Change after 2 weeks (Wanner 2003) and after 6 weeks (Ford 2002, Joseph 2000) used. Eginton 2003 not included due to crossover-design.

² Ford 2002, Joseph 2000, Wanner 2003

³ All studies: Randomisation process unclear, no sample size planning, small study group, no ITT-analysis; one study: no details on withdrawals, dropout, lost-to-follow-up.

⁴ One study (Wanner 2003): No blinding of assessors.

⁵ Range of mean effect in individual studies ranged from -42.1 to -14.

⁶ Eginton 2003

⁷ Randomisation process unclear, no sample size planning, small study group, no ITT-analysis

⁸ Small number of patients. Large confidence interval.

Tabelle 130: GRADE Evidenzprofil Vakuumtherapie 3

Author(s): Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg.* 2003; 17: 645-649. Ford CN, Reinhard ER, Yeh D, Syrek D, De Las MA, Bergman SB, Williams S, Hamori CA. Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus the healthpoint system in the management of pressure ulcers. *Ann Plast Surg.* 2002; 49: 55-61. Joseph E, Hamori CA, Bergman S, Roaf E, Swann NF, Anastasi GW. A prospective randomized trial of vacuum-assisted closure versus standard therapy of chronic nonhealing wounds. *Wounds.* 2000; 12: 60-67. Wanner MB, Schwarzl F, Strub B, Zaech GA, Pierer G. Vacuum-assisted wound closure for cheaper and more comfortable healing of pressure sores: a prospective study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2003; 37: 28-33.

Date: 2010-05-24

Question: Should NPWT vs moisted and/or gel dressings be used in patients with chronic wounds?

Settings: inpatients/outpatients

Bibliography: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Vakuumversiegelungstherapie von Wunden [German]. Final report N04-03. 4/2006. Published March 2006. Cologne (Germany). www.iqwig.de Gregor S, Maegele M, Sauerland S, Krahn JF, Peinemann F, Lange S. Negative Pressure Wound Therapy. A Vacuum of Evidence? *Arch Surg* 2008;143(2):189-196

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							NPWT	moisted and/or gel dressings	Relative (95% CI)	Absolute		
Complication rate												
2 ¹	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	4/38 (10.5%) ⁴	8/33 (24.2%) ⁵	RRR 0.566 (-0.238 to 0.854) ⁶	105 fewer per 1000 (from 35 fewer to 300 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Ford 2002, Joseph 2000

² Both studies: Randomisation process unclear, no sample size planning, small study group, no ITT-analysis. Joseph 2000: No details on withdrawals, dropouts, and/or lost to follow-up reported.

³ Small number of events and patients (12 events and 71 patients)

⁴ 3 cases without details (Joseph 2000). 1 sepsis and amputation (Ford 2002). 1 case with maceration of skin not included as no details on number of patients in control group were reported (Eginton 2003).

⁵ No further details reported.

⁶ Own calculation. CI not reported.

Tabelle 131: GRADE Evidenzprofil Vakuumtherapie 4

Author(s): Vuerstaek JD, Vainas T, Wuite J, Nelemans P, Neumann MH, Veraart JC. State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: A randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (V.A.C.) with modern wound dressings. *Journal of Vascular Surgery* 2006;44(5): 1029–37.
Date: 2010-05-10
Question: Should topical negative pressure vs modern dressings: hydrocolloid, hydrogels, alginate and foam be used for leg ulcers of 6 months or longer duration?
Settings: hospital
Bibliography: UbbinkDT, Westerbos SJ, EvansD, Land L, VermeulenH. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001898. DOI: 10.1002/14651858.CD001898.pub2. wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001898. DOI: 10.1002/14651858.CD001898.pub2.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Topical negative pressure	Modern dressings: hydrocolloid, hydrogels, alginate and foam	Relative (95% CI)	Absolute		
Complications (follow-up 12 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12/30 (40%)	7/30 (23.3%)	RD 0.17 (-0.06 to 0.4)	194 fewer per 1000 (from 140 fewer to 247 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		
present pain intensity (follow-up 8 weeks; measured with: Present Pain Intensity scale; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	no serious imprecision	none	30	30	-	MD 0.20 lower (0.53 lower to 0.13 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
EuroQoL (EQ-5D) (follow-up 8 weeks; measured with: EQ-5D scale; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	30	30	-	MD 1.00 higher (6.88 lower to 8.88 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Costs (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	30	30	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ³	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ Outcome assessment not blind, patients and health carers not blinded, N=60. Sample size was calculated
² Scale not described
³ Total costs conventional US\$5452 compared with TNP US\$3381 (p<0.001). Vuerstaek 2006 calculated and compared the average costs (in US\$) for the TNP and conventional treatment groups. No mean or SD are given and these analyses could not be verified.

Tabelle 132: GRADE Evidenzprofil Vakuumtherapie 5

Author(s):
Date: 2010-04-29
Question: Should Negative pressure wound therapy vs Standard Care be used for healing wounds (including pressure or diabetic ulcers, sternal wounds, and skin grafts) ?
Settings:
Bibliography: Medical Advisory Secretariat. Negative pressure wound therapy: an evidencebased analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2006;6 (14).

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Negative pressure wound therapy	Standard Care	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound closure without surgery (follow-up 16 weeks)												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias ¹	31/77 (40.3%)	25/85 (29.4%)	RR 1.37 (0.87 to 2.1) ²	109 more per 1000 (from 38 fewer to 324 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		

¹ 6 trials were available; 4 of these reported this outcome. Because of the poor quality of 3 trials, only the highest quality trial was used.
² CI not reported and has been calculated independently. The report also contains an economic analysis.

4.1.2 Vakuumversiegelungstherapie Synthese 2022

Durch die aktualisierte Recherche konnten mehrere SRs und RCTs identifiziert werden.

Ein aktualisiertes SR des „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019“ (Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung) hat einen erweiterten Fokus in Bezug auf die Population und enthält fünf für diese Leitlinie neue relevante RCTs (Chiang 2017, DiaFu o.J., Karatepe 2011, Leclercq 2016 und Nain 2011 in (IQWiG, 2019)).

Darüber hinaus wurden zwei CSRs aus den Jahren 2015 und 2018, eines zu UCV (Dumville Jo et al., 2015) sowie eines zu DFU (Liu et al., 2018) mit drei neuen relevanten RCTs (Vaidhya 2015, Zhang 2017, Zhu 2014 in (Liu et al., 2018)) eingeschlossen. Zwei weitere SRs (Liu et al., 2017, Wynn und Freeman, 2019) schlossen keine weiteren Studien ein und wurden ausgeschlossen. Ein 2020 veröffentlichter Overview (Mohseni et al., 2019) von systematischen Übersichtsarbeiten zu Vakuumversiegelungstherapie (VAC-Therapie) bei DFU (mit einer Suche aus dem Jahr 2018) bestätigte die bisherigen Erkenntnisse, dass in Primärstudien und Meta-Analysen zwar einige positive Effekte der VAC-Therapie gezeigt wurden, die RCTs jedoch zum Großteil einem erheblichen Risk of Bias unterliegen.

Diabetische Fußulcera

Die aktualisierte Übersichtsarbeit (Cochrane) von Liu et al. 2018 schließt drei neue, relevante RCTs in die Analyse ein (Vaidhya 2015, Zhang 2017, Zhu 2014). Die eingeschlossenen Studien weisen ein unklares Risk of Bias auf. Es zeigen sich Mängel in den Domänen Randomisierung, verdeckte Zuteilung und Verblindung. Aufgrund dessen wurde die Evidenz herabgestuft.

Im aktualisierten IQWiG-Bericht (IQWiG, 2019) sind vier RCTs im Einschlussgebiet der LL eingeschlossen, die sich mit VAC-Therapie bei DFU befassen (DiaFu o.J., Karatepe 2011, Nain 2011 und Chiang 2017 alle in IQWiG, 2019). Verglichen wurden jeweils Standardtherapie mit VAC-Therapie. Im IQWiG-Bericht sind damals noch nicht publizierte Daten der in Deutschland durchgeführten öffentlich finanzierten DiaFu-Studie eingeschlossen. Diese wurden im Bericht unter dem Endpunkt „Wundheilung und/oder chirurgischer Wundverschluss“ subsummiert, da Wunden nach chir. Wundverschluss hier per Definition beim Endpunkt inkludiert sind. Die DiaFu-Studie wurde im Jahr 2020 publiziert (Seidel et al., 2020).

Die Meta-Analyse aus dem CSR (Liu et al., 2018) zeigt bei niedriger Qualität der Evidenz einen kleinen signifikanten Vorteil für die VAC-Therapie im Vergleich zu Standardwundtherapie hinsichtlich des Wundverschlusses (RR 1,40 (95%KI (1,14-1,72))), eingeschlossen waren 5 RCTs (Blume 2008, Mody 2008, Nain 2011, Zhang 2017, Zhou 2014 alle in Liu 2018) mit unterschiedlichen, zum Teil unklaren Laufzeiten (GRADE-Tabelle siehe Liu et al. (2018)). Zur Heilungszeit berichten die dort eingeschlossene RCT von Blume et al. (Blume et al., 2008) und die RCT von Seidel et al. (Seidel et al., 2020) gegensätzliche Ergebnisse (niedrige Qualität der Evidenz, abgestuft wegen Risk of Bias und Imprecision (keine MA durchgeführt, auf gesonderte GRADE Darstellung verzichtet) Die Vakuumversiegelungstherapie zeigt auch eine verbesserte Wundverschlussrate nach 4 Monaten, wenn Ergebnisse aus zwei großen Studien gepoolt werden, die beide ein geringes Risk of Bias hinsichtlich der Randomisierung und Zuteilung aufweisen (Blume et al., 2008, Seidel et al., 2020) (siehe Abbildung 14).

Im IQWiG-Bericht wird angemerkt, dass die DiaFu-Studie (Seidel et al., 2020) deutlich weniger positive Ergebnisse aufweist als die von den Herstellenden finanzierten Studien. Für die Leitlinie wurde die Meta-Analyse aus Liu et al. (2018) um die 6-Monats-Daten der DiaFu-Studie aus dem IQWiG-Bericht (2019) zum Endpunkt „Wundheilung und/oder chirurgischer Wundverschluss“ erweitert. Hierbei zeigt sich bei moderater Heterogenität von $I^2 = 40\%$ ein Trend, aber kein signifikanter Vorteil mehr für die VAC-Therapie-Gruppen (RR 1,21 (95% KI 0,92-1,59); niedrige Qualität der Evidenz) (siehe Abbildung 15). In Folge der kritischen Rückmeldungen zur Konsultationsfassung der Leitlinie (siehe Leitlinienreport) wurde diese Meta-Analyse erneut mit den publizierten Daten zum Follow Up von 4 Monaten durchgeführt. Hier zeigt sich das Ergebnis signifikant im Hinblick auf die Wundheilung (siehe Abbildung 16). Der Unterschied in der Präzision der Meta-Analysen ist darauf zurückzuführen, dass in der Dia-Fu Studie nach 6 Monaten deutlich mehr Wunden in der Kontrollgruppe im Vergleich zur VAC-Gruppe abgeheilt waren und zudem ein Rezidiv in der VAC-Gruppe verzeichnet wurde. Dabei muss beachtet werden, dass gemäß dem Cochrane Review von Liu et al. (2018) bei vier der inkludierten Studien die Beobachtungszeit unklar ist. Insgesamt betrachtet, ist das Ergebnis der Meta-Analyse also davon abhängig, ob RCTs mit unklarer bzw. 4-monatiger (siehe Abbildung 16) oder mit unklarer bzw. 6-monatiger Nachbeobachtungszeit (siehe Abbildung 15) eingeschlossen werden. Da sich die Präzision der Meta-Analyse durch den Einschluss der Daten zur 4-monatigen Beobachtungszeit ändert, kann die Qualität der Evidenz hier durchaus auch als moderat eingeschätzt werden. Es kann dadurch jedoch keine Aussage mehr für eine unklare bzw. längere Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten getroffen werden. Insofern liefert die neue, im Zuge der Rückmeldungen zur Konsultationsfassung berechnete Meta-Analyse, in der mehrere sehr kleine Studien mit unklarem bzw. 4-monatigem Follow up

und unklarer Randomisierung eingeschlossen wurden (siehe Abbildung 16), keinen Mehrwert zur oben berichteten Meta-Analyse, die lediglich zwei große RCTs mit geringerem Risk of Bias, aber gesichertem Follow Up zu 4-Monaten einschließt (siehe Abbildung 14).

In Liu et al. (2018) wurde eine Meta-Analyse zu Amputationen (Follow up überwiegend 16 Wochen, Blume 2008, Zhang 2017; Zhou2014) durchgeführt, die eine sig. Senkung dieser zeigt (RR 0,33 (95%KI 0,15-0,70), niedrige Qualität der Evidenz). Diese wurde nach dem gleichen Vorgehen durch Einschluss der DiaFu-Studie (Seidel et al., 2020) erweitert. Daten zu 6 Monaten waren nicht verfügbar. Hier zeigt sich ein nicht signifikanter Trend zur Senkung der Amputationen unter VAC-Therapie (RR 0,56 (95% KI 0,24-1,29), niedrige Qualität der Evidenz) (siehe Abbildung 17).

Eine weitere Meta-Analyse aus dem Cochrane Review führte eine Meta-Analyse zum Endpunkt „Wunde geschlossen oder abgedeckt durch chirurgische Maßnahmen“ durch. Hier waren 3 RCTs (Vaidhya 2015; Mody 2008; Zhu 2014 in Liu 2018) eingeschlossen. Hier zeigte sich kein Unterschied (RR 1,02 (95%KI 0,85-1,24), niedrige Qualität der Evidenz).

Die Unterdruckwundtherapie wird in der Praxis oft mit dem Ziel einer optimalen Wundbetttkonditionierung durchgeführt, die eine weitere chirurgische Behandlung (z.B. plastische Deckung) erlaubt. Eine optimale Wundbetttkonditionierung wurde für diesen Fall mit mind. 75% Granulationsgewebe operationalisiert. Wegen variabler Einschätzungsmethoden und fraglicher Validität derselben wurden nur Studien mit guter Randomisierung herangezogen. Zwei Studien (Blume et al., 2008, Seidel et al., 2020) erfüllten diese Kriterien und berichten einen signifikanten Vorteil für die Unterdruckwundtherapie zu diesem Endpunkt. Die Evidenz wurde stark herabgestuft (niedrige Evidenz). Die Zeit bis zur Wundheilung wurde in Blume (2008) erfasst und zeigt einen Vorteil für die Unterdrucktherapie (HR 1,82 (95%KI 1,27-2,60), N=341, niedrige Qualität der Evidenz, siehe Liu 2018).

Die Rezidivbildung wurde in der DiaFu-Studie (Seidel et al., 2020) und in (Zhu 2014 (in Liu 2018)) untersucht, zeigt jedoch wegen weniger Fällen keinen signifikanten Unterschied (niedrige Qualität der Evidenz). Lediglich die DiaFu-Studie berichtet Schmerz (stetig, während der ersten Woche), konnte aber bei beiden Endpunkten keinen Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (IQWiG, 2019).

Zudem wurde eine 2019 publizierte RCT (James et al., 2019) aus Indien mit 60 TN mit DFU eingeschlossen. Die Studie berichtet einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Zeit in Tagen bis zur Wundheilung (22,52 vs. 3,85; $p < 0,0001$). Es waren jedoch deutlich mehr Personen mit Wagner I Ulcera in der Interventionsgruppe, was nicht bei der Analyse berücksichtigt wurde.

Die Daten sind für die Aufnahme in bestehende Meta-Analysen unzureichend berichtet und wurden daher nicht weiter für die Leitlinie berücksichtigt. Auf eine detaillierter GRADE-Einschätzung und -Darstellung wurde verzichtet.

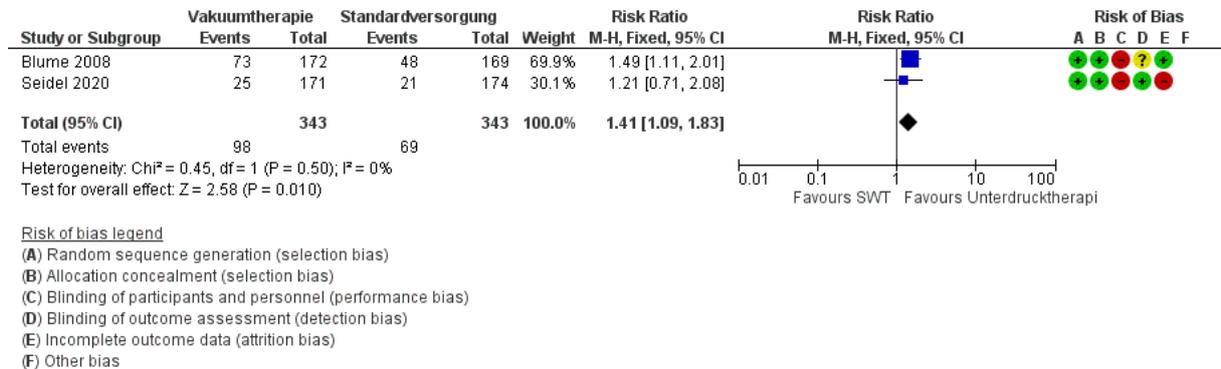


Abbildung 14: Kompletter Wundverschluss nach 16 Wochen Follow up bei VAC-Therapie vs. SWT bei DFU

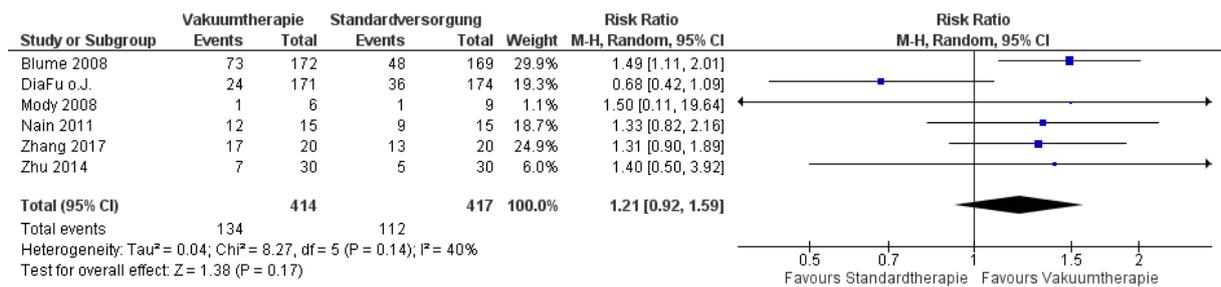
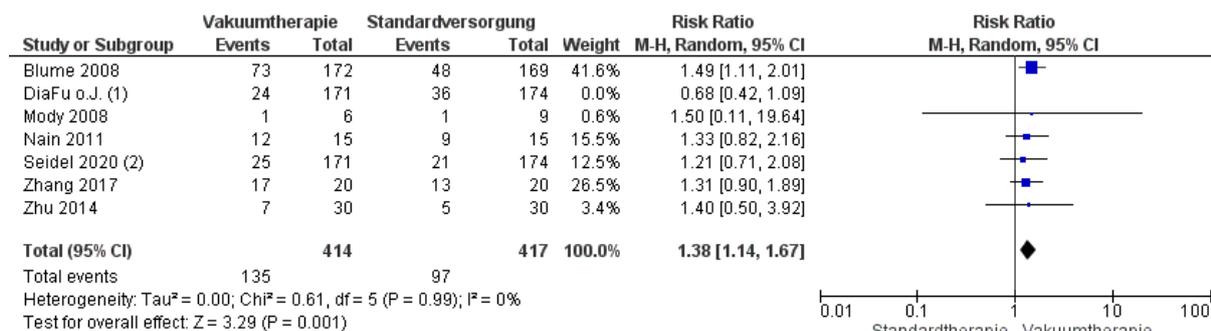


Abbildung 15: Wundheilung bei VAC-Therapie vs. Standardwundtherapie bei DFU (teilweise inkl. nach chir. Intervention, Follow up medium term (8-16 Wochen), long term (>16Wochen), unklar)¹.

1) Nicht publizierte Daten der DiaFu Studie aus dem IQWiG Bericht zu 6 Monaten Follow up inkludiert.



Footnotes

- (1) Daten Follow up 6 Monate (unpublizierte Daten aus IQWiG Bericht N17-01A)
- (2) DiaFU Studie publizierte Daten zu 4 Monaten Follow up

Abbildung 16: Wundheilung bei VAC Therapie vs. Standardwundtherapie bei DFU (teilweise inkl. nach chir. Intervention, Follow up medium term (8-16 Wochen; unklar)

¹Publizierte Daten der DiaFu Studie zu 4 Monaten Follow up inkludiert.

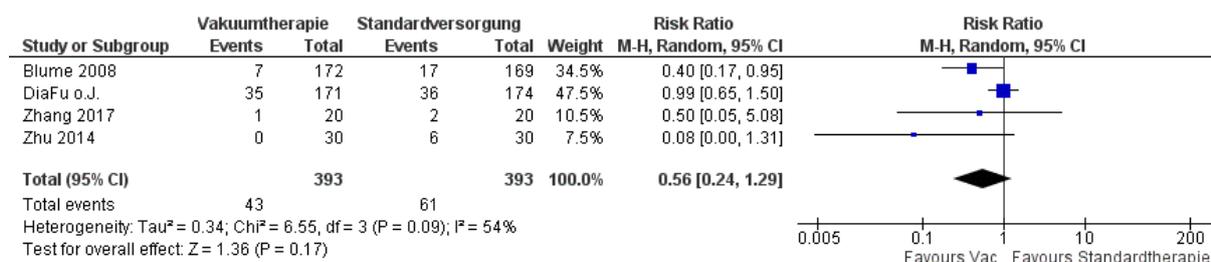


Abbildung 17: Anteil der Amputationen VAC-Therapie vs. SWT bei DFU

Tabelle 133: VAC-Therapie vs. SWT bei DFU (ohne spezifische Angaben zu chirurgischem Verschluss/plast. Deckung)

Bibliographie: CSR Liu et al. (2018), RCTs: (Blume et al., 2008, Seidel et al., 2020). Daten zu DiaFu o.J. aus IQWiG Bericht

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	VAC	Standardbehandlung	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Wundheilung eingetreten (kompletter Wundverschluss) (Follow up medium term (8 Wochen), long term (≥ 6 Monate), or unklar)

6 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	134/414 (32.4%)	112/417 (26.9%)	RR 1.21 (0.92 bis 1.59)	56 mehr pro 1.000 (von 21 weniger bis 158 mehr)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	-----------------	----------

Anteil der Amputationen

4 ^d	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^e	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	43/393 (10.9%)	61/393 (15.5%)	RR 0.56 (0.24 bis 1.29)	68 weniger pro 1.000 (von 118 weniger bis 45 mehr)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	----------------	----------------	-----------------------------------	--	-----------------	----------

Wundrezidiv

2 ^f	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	13/145 (9.0%)	9/157 (5.7%)	RR 1.25 (0.27 bis 5.78)	14 mehr pro 1.000 (von 42 weniger bis 274 mehr)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	--------------	-----------------------------------	---	-----------------	----------

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	VAC	Standardbehandlung	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Schmerz

1 ^g	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^h	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	171	174	-	MD 0.2 niedriger (0.66 niedriger bis 0.26 höher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----	-----	---	--	------------------	-----------

Kompletter Wundverschluss (Studien mit spez. Angaben zu Follow up 16 Wochen)

2	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ⁱ	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	98/343 43 (28.6%)	69/343 (20.1%)	RR 1.41 (1.09 bis 1.83)	82 mehr pro 1.000 (von 18 mehr bis 167 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	----------------------	-------------------	-----------------------------------	--	------------------	----------

Mind. 75% Granulationsgewebe

2	randomisierte klinische Studien	very schwerwiegend ^j	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	Blume 2008: " Significantly more NPWT patients (105 of 169, 62.1%) achieved 75% ulcer closure than AMWT patients (85 of 166, 51.2%; P =0.044). KaplanMeier median estimates for 75% ulcer closure were 58 days (95% KI 53.0–78.0) for NPWT and 84 days (95% KI 58.0– 89.0) for AMWT (P = 0.014) " Seidel 2020: "The time until optimal preparation of the wound for further treatment to achieve a complete epithelialisation (min 95% granulation tissue) was significantly shorter for patients treated with NPWT (p=0.008)"			⊕⊕○ ○ LOW	IMPORTANT
---	---------------------------------	---------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	--	--	--	-----------------	-----------

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	VAC	Standardbehandlung	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Wunde chirurgisch verschlossen oder gedeckt

3 ^k	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^l	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^m	keine	50/66 (75.8%)	45/63 (71.4%)	RR 1.02 (0.85 bis 1.24)	14 mehr pro 1.000 (von 107 weniger bis 171 mehr)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	---------------	-----------------------------------	--	-----------------	----------

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko; **MD:** Mean difference

- a. Blume 2008, DiaFu aus IQWiG Bericht., Mody 2008, Nain 2011, Zhang 2017, Zhu 2014
- b. unklares Biasrisiko bei Randomisierung (Nain 2011, Zhang 2017, Zhu 2014), unklares Risiko für Bias bei verdeckter Zuteilung (Mody 2008, Nain 2008, Zhang 2017, Zhu 2014), unklares Biasrisiko bei Verblindung (Blume 2008, Mody 2008, Nain 2008, Zhang 2017, Zhu 2014), ITT-Analysen aber hoher ungleicher TN Verlust in Seidel 2020
- c. Bis auf zwei RCT (Blume 2008 und DiaFu o.J.) kleine Fallzahlen
- d. Blume 2008, DiaFu o.J., Zhang 2017, Zhu 2014
- e. unklares Risiko für Bias bei Randomisierung, Zuteilung (Zhang 2017, Zhu 2014), Risiko für Bias bei Verblindung (Blume 2008, Zhang 2017, Zhu 2014, Seidel 2020), Alle Studien ITT Analysen aber hoher ungleicher TN Verlust in Seidel 2020.
- f. DiaFu o.J., Zhu 2014
- g. DiaFu o.J.
- h. Endpunkt nicht verblindet. Attrition Bias
- i. Beide Studien berichten adäquate Randomisierung und Zuteilung. Blume keine Outcome Verblindung. ITT Analysen in beiden RCTs aber in Seidel 2020, ungleicher und hoher TN Verlust: IG 74% KG 36%;
- j. Beide Studien berichten adäquate Randomisierung und Zuteilung. Unklare Outcomeverblindung, In Seidel Messung fraglich valide, In Blume keine Angaben zu Messmethoden. ITT Analysen in Seidel 2020, aber ungleicher und hoher TN Verlust: IG 74% KG 36%;
- k. Vaidhya 2015; Mody 2008; Zhu 2014 in Liu 2018
- l. Mängel in Randomisierung, Verblindung des Outcomes, Performance Bias
- m. Weiter Konfidenzintervall (Liu 2018)

Eine weitere identifizierte RCT von Sajid et al. 2015 aus Pakistan umfasste 278 Personen mit DFU (überwiegend Wagner Grad II) (Sajid et al., 2015). Die Interventionsgruppe (n=139) erhielt VAC-Therapie, die Kontrollgruppe (n=139) erhielt sogenannte „Advanced Moist Wound Therapy (AMWT)“. Erhobener Endpunkt war die „Wundflächenveränderung“, es fanden zwei Messungen statt, initial und zwei Wochen nach Studienbeginn. Hier konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (MD 2,17 (KI 95% 2,84-(-1,50)), niedrige Qualität der Evidenz).

Die Evidenz muss aufgrund lückenhafter Berichterstattung stark herabgestuft werden; so ist nicht erkennbar, ob die TN vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind und ob gegebenenfalls eine ITT-Analyse durchgeführt wurde. Des Weiteren ist der Untersuchungszeitraum von zwei Wochen sehr kurz. Es wurde nur ein Endpunkt berichtet, keine unerwünschten Ereignisse und auch kein Studienprotokoll publiziert (Publikationsbias möglich) (siehe Tabelle 134).

Tabelle 134: VAC-Therapie vs. AMWT bei DFU

Bibliographie: Sajid et al. (2015)

Certainty assessment							Ne der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
Ne der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Ander e Faktoren	VA C	AM WT	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Reduzierung der Wundfläche (Follow up: Median 2 Wochen; bewertet mit: University of Texas Health Centre at San Antonio (UTHCSA) image tool version 3.0)

1	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^a	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	139	139	-	MD 2.17 weniger (2.84 weniger bis 1.5 weniger)	⊕⊕○ ○ niedrig	
---	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----	-----	---	---	---------------------	--

KI: Konfidenzintervall; MD: Mean difference

a. Durchführung von ITT nicht beschrieben, keine verblindete Auswertung; kein Studienprotokolle Publikationsbias möglich (Studiendauer kurz, keine relevanten Endpunkte berichtet)

Ulcus Cruris Venosum/arteriosum/mixtum

Eine CSR (Dumville Jo et al., 2015) berichtet von einer bereits in Synthese 2011 eingeschlossenen RCT (Vuerstaek et al., 2006) mit den Daten von 60 TN, die in zwei Gruppen randomisiert zugeteilt wurden. Verglichen wurde VAC-Therapie mit Standardtherapie.

Ebenso berichtet die RCT von Leclercq 2016 (in (IQWiG, 2019)) den Endpunkt „Wundverschluss“. Hier werden plastisch-chirurgisch gedeckte Wunden/Transplantationen auf

venösen oder arteriellen Beinulcera mit VAC-Therapie versorgt, die Kontrollgruppe erhält die Standardversorgung.

Die Evidenz muss aufgrund fehlender Genauigkeit (Vuerstaek 2006 n=60, Leclercq 2016 n=46) herabgestuft werden. Beide Studien weisen Defizite in Bezug auf die Verblindung auf, so fand bei Leclercq 2016 keine Verblindung statt (IQWiG 2019) (siehe Tabelle 135).

Die Meta-Analyse zeigt beim Endpunkt „Kompletter Wundverschluss“ keinen Effekt (RR 1,0 (KI 95% 0,91-1,10), p=0,99, niedrige Qualität der Evidenz), die Heilungszeit ist jedoch verbessert (HR 3,2 (KI 95% 1,7-6,2), niedrige Qualität der Evidenz, siehe Dumville 2015) (siehe Abbildung 18).

Tabelle 135: VAC-Therapie vs. SWT bei UCV/UCA/UCM

Bibliographie: Vuerstaek et al. (2006) in Dumville Jo et al. (2015); Leclercq et al. (2016) in IQWiG (2019)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
№ der Stud ien	Studien design	Risiko für Bias	Inkonsis tenz	Indirekth eit	Fehlend e Genauig keit	Ande re Fakt oren	Vakuumversiegelu ngstherapie	Standardt herapie	Rel ativ (95 % KI)	Abs olut (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss innerhalb von 12 Monaten

2 ^a	randomis ierte klinische Studien	schwerwi egend ^{b,c}	nicht schwerwi egend	nicht schwerwi egend	schwerwi egend ^d	keine	34/54 (63.0%)	34/52 (65.4%)	RR 1.00 (0.9 1 bis 1.10)	0 weni ger pro 1.00 0 (von 59 weni ger bis 65 mehr)	⊕⊕ ○○ NIED RIG	
----------------	---	----------------------------------	----------------------------	----------------------------	--------------------------------	-------	---------------	------------------	--	---	-------------------------	--

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

a. Vuerstaek 2006, Leclercq 2016

b. Fehlende Verblindung bei Leclercq 2006, Verblindung der Endpunkterhebung bei Vuersaek 2016 unklar.

c. 6 Personen mit lost-to-follow-up. Eine intention-to-treat-Analyse wurde mutmaßlich durchgeführt (Vuerstaek 2006).

d. Kleine Fallzahl, weites Konfidenzintervall I (n=60 bei Vuerstaek 2006; n=47 bei Leclercq 2016)

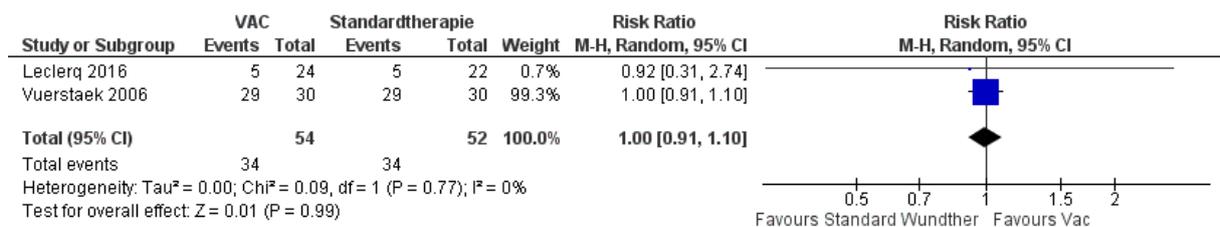


Abbildung 18: Kompletter Wundverschluss innerhalb von 12 Monaten bei UCV

4.1.3 Vergleich verschiedener Vakuumversiegelungstherapiesysteme

Des Weiteren konnten durch die Recherche weitere RCTs identifiziert werden, die verschiedene Systeme/Methoden zur Anwendung der VAC-Therapie untersuchten.

Liu et al. (2018) untersuchten in ihrem CSR unterschiedliche Sogereinstellungen der VAC-Therapie bei DFU. Basierend auf einer RCT wurde kein Unterschied zwischen einem Sog von 75mmHg und 125mmHg bezüglich der Endpunkte „Wundverschluss“ (RR 0,83 (KI 95% 0,47-1,47)) und „Adverse Events“ (RR 1,50 (KI 95% 9,28-8,04)) festgestellt. In beiden Fällen bewerteten Liu et al. die Qualität der Evidenz als sehr niedrig (siehe GRADE-Tabelle Liu et al. (2018)).

Eine RCT (Gonzalez et al., 2017) untersuchte ein selbst entwickeltes (handcrafted) System und wurde ausgeschlossen. Drei weitere RCTs (Lavery et al., 2014b) (Skrinjar et al., 2016, Ugurlar et al., 2017) untersuchten verschiedene Anwendungs- und Unterdruckereinstellungen, die nicht zu bestehenden Meta-Analysen zugeordnet werden konnten und wegen geringer Teilnehmendenrate ausgeschlossen wurden.

Eine Autor*innengruppe, Armstrong et al. 2011 (Armstrong et al., 2011) und 2012 (Armstrong et al., 2012) und (Marston et al., 2015), berichtet in mehreren Artikeln die Ergebnisse einer RCT. Hier wurden zwei Systeme miteinander verglichen: ultraportable mechanically powered Smart Negative Pressure (SNaPs) Wound Care System vs. traditional electrically powered Vacuum assisted Closure (VACs) Therapy System. Die erste RCT (2011) schloss 65, die zweite (2012) 132 und die dritte 40 Personen ein, wobei mehrere Personen doppelt in die Analysen inkludiert sind. Es wurde daher nur die RCT aus dem Jahr 2012 berücksichtigt.

Eingeschlossen wurden Personen mit Beinulzerationen venöser Ätiologie oder im Zusammenhang mit DFU. Dabei erhielten die TN mit UCV zusätzlich Kompressionstherapie und die TN mit DFU Druckentlastung. Die TN wurden den Gruppen randomisiert und verdeckt

zugeteilt, jedoch waren weder die TN noch die Erhebenden verblindet. Die Wundflächenvermessung wurde digital durchgeführt.

Es zeigte sich bei den erhobenen Endpunkten „Wundflächenveränderung“, „Anzahl abgeheilter Wunden“, „unerwünschte Ereignisse“ und „Infektion“ kein Unterschied zwischen den Gruppen (auf GRADE für AEs verzichtet).

Im Jahr 2020 wurde eine ähnliche Studie bei DFU (n=164) ohne Infektionszeichen durchgeführt. In der RCT von Kirsner et al. (Kirsner et al., 2020, Kirsner et al., 2019) wurde ein portables batteriebetriebenes Einmalvakuumsystem (s-NPWT; 80mmHg) mit elektrisch betriebenen Standard-Vakuumsystemen (t-NPWT; 125mmHg) bei DFU und UCV über 12 Wochen verglichen. In der durchgeführten Überlegenheitstestung zeigte sich eine Überlegenheit des portablen batteriebetriebenen Systems bei der Wundflächenreduktion im adjustierten Vergleich bei der ITT-Population ($p < 0,001$) (sehr niedrige Qualität der Evidenz) wie auch hinsichtlich der Zeit bis zur Wundheilung (HR 0,49 (KI 95% 0,27-0,81) (Referenz s-NPWT)) und in den Adverse Events. Es sind auch signifikante Unterschiede zum Vorteil des batteriebetriebenen Systems (s-NPWT 45%) im Vergleich zur traditionellen VAC-Therapie (t-NPWT 22,2%) in der Zahl der bestätigten Wundverschlüsse (adjustiert an Wundort, -fläche, -dauer und -typ) in der ITT-Population nach 12 Wochen berichtet (OR Referenz s-NPWT: OR 0,29 (KI 95% 0,13-0,63), moderate Qualität der Evidenz). Das herstellende Unternehmen finanzierte die Studie und war auch in Form eines beteiligten Autors, der zugleich Mitarbeiter ist, an der Studie beteiligt. Da die Angaben in den Modellrechnungen nicht vollständig nachvollziehbar waren, erfolgte anhand der genannten Häufigkeiten eine Kontrollberechnung, in der sich das Ergebnis zum Endpunkt „Wundverschluss“ in der ITT-Population (nicht adjustiert) zum Vorteil der s-NPWT bestätigte (RR 2,02 (KI 95% 1,26-3,25)). Insgesamt wurde die Studie mit einem moderaten Risk of Bias eingestuft, da kritische Punkte wie die Verblindung und Zuordnung zu den Gruppen nicht berichtet sind. In der wundbezogenen Lebensqualität zeigte sich kein Unterschied. GRADE siehe Tabelle 136.

Eine 2020 publizierte RCT (Lavery et al., 2020) untersuchte VAC-Therapie 125mmHg im Vergleich zu VAC-Therapie 125mmHg+Irrigation mit 0,1% Polihexanid-Betain (30cm³/Stunde) bei DFU mit moderaten bis schwerwiegenden Infektionszeichen, die eine Inzision und Antibiotikatherapie erforderten. Es zeigte sich in keinem der untersuchten Endpunkte (z.B. „Zeit bis zum Wundverschluss“, „Re-Infektion“, „Amputation“) ein Unterschied in den durchgeführten ITT-Analysen. Allerdings ist unklar, ob die Studie eine ausreichende Power hatte. Zudem erfolgte keine Verblindung der beteiligten Personen oder Auswertenden, was

zusammenfassend zu einer geringen Qualität der Evidenz in allen Endpunkten führt (siehe Tabelle 137).

Tabelle 136: traditionelle VAC-Therapie (125mmHg, elektrisch betrieben) vs. Vakuum-Einmalgerät (80 mmHg, Batteriebetrieben) bei Fußwunden (UCV und DFU ohne klinische Zeichen einer Wundinfektion)

Bibliographie: Kirsner et al. (2019) Kirsner et al. (2020)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studien design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Vakuumversiegelungstherapie traditionell (125mmHg, elektrisch betrieben)	Vakuum Einmalgerät (80 mmHg, Batteriebetrieben)	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Wundverschluss (Follow up: Mean 12 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	18/81 (22.2%)	36/80 (45.0%)	OR 0.294 (0.135 bis 0.638) ^c	256 weniger pro 1000 (von 351 weniger bis 107 weniger)	⊕⊕⊕ ○ MODERAT	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---------------	---------------	---	--	---------------------	--

Zeit bis Wundheilung

1 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	81 Teilnehmende	80 Teilnehmende	HR 0.49 (0.27 bis 0.81) (Zeit bis -- bis --)	-- pro 1000 (von -- bis --)	⊕⊕⊕ ○ MODERAT	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----------------	-----------------	---	---------------------------------------	---------------------	--

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studien design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Vakuumversiegelungstherapie traditionell (125mmHg, elektrisch betrieben)	Vakuum Einmalgerät (80 mmHg, Batteriebetrieben)	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		
							-	0.0%	Wundheilung) ^d	-- pro 1.000 (von -- bis --)		

Lebensqualität (CWIS)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^e	keine	" There was no statistical evidence of a difference between treatment groups during the treatment period "	⊕⊕○ ○ NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	--	---------------------	--

Wundflächenreduktion (Follow up: 12 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^{b,f}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	" Primary endpoint analyses on wound area reduction demonstrated statistically significant reduction in favor of s-NPWT (p= 0.003) for the PP population and for the ITT population (p< 0.001). "	⊕⊕○ ○ NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	-----------------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	---	---------------------	--

KI: Konfidenzintervall; **OR:** Odds ratio; **HR:** Hazard Ratio

a. Kirsner 2020

b. Zuteilung, Verblindung unklar

c. Adjustiert für Wundort,-Typ, -Dauer-Fläche ITT Population

d. unklare Berichterstattung wie adjustiert wurde. Wundfläche war sig. Co-Variable im Modell. ITT-Population

e. Vermutlich nicht genug Power für Multi Item Instrument

f. Messungen bei einem Teil der Wunden (DFU möglicherweise nicht valide)

Tabelle 137: VAC-Therapie ohne Irrigation vs. mit Irrigation (0,1% Polihexanid) bei DFU mit klinischen Zeichen einer Wundinfektion

Bibliographie: Lavery et al. (2020)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
№ der Stud ien	Studiend esign	Risiko für Bias	Inkonsist enz	Indirekth eit	Fehlende Genauig keit	Ande re Faktoren	Vakuumversiegelu ngstherapie ohne	mit Irrigatio n (0,1% Polihex anid)	Rel ativ (95 % KI)	Abs olut (95% KI)		

Zusammengefasste Auswahl an Endpunkten (Follow up: Median 16 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	" There were no differences clinical treatment or outcomes: wound area after surgery (18.5±19.0vs. 13.4±11.1 cm ² , p= 0.50), duration of antibiotics (39.7±21.0 vs. 38.0±24.6 days, p=0.40), number of surgeries (2.3±0.67 vs. 2.2±0.59, p=0.85), duration of NPWT (148.1±170.4 vs. 114.5±135.1h ,p=0.06), healed wounds (58.7% vs. 60.0%, p=0.86), time to healing (56.3±31.7 vs. 50.7±27.8,p=0.53), length of stay (13.8±6.4 vs. 14.5±11.2 days, p=0.42), re-infection (20.0% vs. 22.7%, p=0.69,and re-hospitalization (17.3% vs. 18.7, p=0.83) "	⊕⊕ ○○ NIED RIG	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---	-------------------------	--

KI: Konfidenzintervall

a. Lavery 2020

b. Randomisierung ok aber keinerlei Verblindung

c. Keine Poweranalyse, kein primärer Endpunkt, zu wenig Power wahrscheinlich

4.1.4 Reizstrom Synthese 2011

Welchen Effekt hat die Reizstromtherapie auf die Wundheilung im Vergleich zu keiner Reizstromtherapie? Welchen Effekt hat die Reizstromtherapie im Vergleich mit anderen Verfahren? Mit welchen Effekten ist in den verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation) zu rechnen?

Wolff R., Gregor S.

Tabelle 138: Reizstrom

Evidenz	1 systematische Übersichtsarbeit von Hinchcliffe et al. 2008 (Hinchcliffe et al., 2008) mit 1 RCT (Peters et al., 2001) 1 RCT von Ogrin et al. 2009 (Ogrin et al., 2009)
Wirksamkeitsprinzip	Bei der Behandlung mit Reizstrom wird Strom, üblicherweise Gleichstrom oder niederfrequente Wechselströme, zur Stimulation von Muskeln und Nerven verwendet. Im Tierversuch konnte eine verbesserte Wundheilung nach Nervenstimulation gezeigt werden (Ogrin et al., 2009).
Anwendungshinweise	Das Medizinproduktegesetz ist zu beachten. Reizstrom sollte bei Patient*innen mit Herzschrittmachern nicht verwendet werden.

Hintergrundtext:

In der systematischen Übersichtsarbeit von Hinchcliffe et al. 2008 (Hinchcliffe et al., 2008) wurden zwei Arbeiten zu Reizstrom eingeschlossen. Die Arbeit von Peters et al. 2001 (Peters et al., 2001) war für die vorliegende Leitlinie relevant. Darin wurde Reizstrom zur Behandlung von diabetischen Fußulcera mit Scheinbehandlung verglichen. Bei hoher Qualität der Evidenz zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil für Reizstrom bezüglich der Anzahl geheilter Ulcera nach zwölf Wochen (RR 1,77 (95% KI 0,93-3,4)).

In der Arbeit von Ogrin et al. 2009 (Ogrin et al., 2009) wurde der Einfluss von Nervenstimulation auf die Anzahl geheilter Ulcera untersucht. Beide Gruppen wurden mit einer Vier-Lagen-Kompressionstherapie behandelt. Die Interventionsgruppe wurde für zwölf Wochen zweimal täglich für fünf Minuten mit niederfrequentem Reizstrom behandelt, während in der Kontrollgruppe eine Scheinbehandlung durchgeführt wurde. Nach zwölf Wochen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,857 (95% KI 0,5-1,42)). Die Qualität der Evidenz ist moderat, da sich zu Studienbeginn Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten und das Konfidenzintervall aufgrund der kleinen Fallzahl sehr weit war.

Tabelle 139: GRADE Evidenzprofil Reizstrom 1

Author(s): Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG, Fleischli JG. Electric stimulation as an adjunct to heal diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. Arch Phys Med Rehabil 2001; 82: 721–725.
Date: 2010-07-05
Question: Should electrical stimulation vs sham electrical stimulation be used for uninfected diabetic foot ulcers?
Settings:
Bibliography: Hinchliffe R.J., Valk G. D., Apekvist J., Armstrong, D. G., Bakker, K. Game, F. L., Hartemann-Heurtier, A., Löndahl, M., Price, P. E., van Houtum, W. H. Jeffcoate, W. J. 2008, A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(Suppl 1): S119–S144.

No of studies	Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Electrical stimulation	Sham electrical stimulation	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of ulcers healed (follow-up 12 weeks)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	13/21 (61.9%) ²	7/20 (35%)	RR 1.77 (0.93 to 3.4) ³	269 more per 1000 (from 24 fewer to 840 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		

¹ Low number of events and patients.
² After stratification by compliance, a significant difference was identified among compliant patients in the treatment group (71% healed), noncompliant patients in the treatment group (50% healed), compliant patients in the placebo group (39% healed), and noncompliant patients in the placebo group (29% healed, linear-by-linear association = 4.32, p = .038).
³ CIs not provided in paper and have been calculated.

Tabelle 140: GRADE Evidenzprofil Reizstrom 2

Author(s): Rajna Ogrin, Peteris Darzins and Zeinab Khalil, 2009 The Use of Sensory Nerve Stimulation and Compression Bandaging to Improve Sensory Nerve Function and Healing of Chronic Venous Leg Ulcers, Current Aging Science, Vol. 2, No. 1:72-80.
Date: 2010-05-26
Question: Should low frequency sensory nerve stimulation (for 5 minutes, twice daily for up to 12 weeks) (plus four layer compression bandaging) vs sham nerve stimulation (plus four layer compression bandaging) be used for chronic venous leg ulcers in older people?
Settings: outpatients
Bibliography:

No of studies	Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Low frequency sensory nerve stimulation (for 5 minutes, twice daily for up to 12 weeks) (plus four layer compression bandaging)	Sham nerve stimulation (plus four layer compression bandaging)	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of ulcers healed at 12 weeks												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	8/14 (57.1%)	10/15 (66.7%)	RR 0.857 (0.5 to 1.418) ³	95 fewer per 1000 (from 333 fewer to 279 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		

¹ Sequence generation and allocation concealment appear adequate, but there was some variation in baseline characteristics. No power analysis.
² Low number of patients and events.
³ CI calculated as not provided by authors.

4.1.5 Reizstrom Synthese 2022

Evidenz

Im Rahmen der Literatursuche konnten keine Studien mit ausreichender Fallzahl identifiziert werden.

DFU: Asadi et al. 2015 (Asadi et al., 2015) hat in einer einfach verblindeten, randomisierten Studie Reizstromtherapie (Gleichstrom) vs. Placebo bei Personen mit ischämischem diabetischem Fußsyndrom verglichen (n=20). Bei sehr schwacher Qualität der Evidenz (unklare Randomisierung, unverblindete Endpunkterhebung) berichten Asadi et al. von einer signifikanten Wundflächenverkleinerung im Vergleich zu Placebo (Reduktion der Wundfläche 52,68% vs. 38,39%, (p=0.02) nach 12 Sitzungen (was vermutlich 12 Tagen Behandlungszeit entspricht, jedoch unklar beschrieben ist)). Auf eine Darstellung in GRADE-Tabellen wurde verzichtet. Systematische Übersichtsarbeiten (Melotto et al., 2022, Game et al., 2016) identifizierten keine RCTs im Einschlussgebiet und führten aufgrund klinischer Heterogenität keine Meta-Analyse durch.

UCV: Guest et al. 2018 (Guest et al., 2018) konnte an 90 Personen mit schmerzhaften venösen Ulcera im Rahmen einer doppelt verblindeten, randomisierten und placebokontrollierten Studie nach 24 Wochen keine signifikanten Behandlungsvorteile für die Elektrotherapie zeigen („Kompletter Wundverschluss“ 34% ET vs. Placebo 30%; nicht signifikant; „Zeit bis zur Wundheilung“ 2,6 Monate (SD 0,5) vs. 3,5 Monate (SD 0,5) p=0,09, ITT, geringe Qualität der Evidenz). Auch in den anderen Endpunkten wie „Lebensqualität“, „wundbezogene Lebensqualität“ und „Schmerz“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Studie weist bis auf geringe Abweichungen in den Baselinevariablen zum Nachteil der Interventionsgruppe ein geringes Risk of Bias auf, war jedoch aufgrund hoher Varianz der Wundcharakteristik innerhalb der Zentren unterpowert. Die Kosten waren nach 24 Wochen in der Interventionsgruppe erwartungsgemäß 316 englische Pfund höher. Auf eine tabellarische Darstellung in GRADE wurde verzichtet.

Die Pilot-Studie von Miller et al. 2017 (Miller et al., 2017) enthielt nur 23 UCV-Personen und konnte keinen Unterschied in der Wundheilung feststellen. Die Wunden waren stark unterschiedlich zum Nachteil der Kontrollgruppe. Auf eine weitere Analyse der Studie wurde verzichtet.

Santamato et al. 2012 (Santamato et al., 2012) untersuchten in einer randomisierten klinischen Studie an 20 Personen mit schmerzhaftem venösem Ulcus curis den Einfluss des FREMS (Frequency rhythmic electrical modulation system)+Lokalthherapie im Vergleich zur alleinigen

Lokaltherapie. Eine Kompressionstherapie wurde nicht durchgeführt. Es konnte eine signifikante Wundverkleinerung in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden ($5,26 \pm 1,9 \text{cm}^2$ vs. $2,43 \pm 1,2 \text{cm}^2$, $p=0,0005$), sowie eine signifikante Schmerzreduktion in der Interventionsgruppe ($7,5 \pm 1,27$ vs. $2,4 \pm 1,17$, $p=0,0000$, sehr niedrige Qualität der Evidenz). Die Randomisierung ist beschrieben, es erfolgte keine Verblindung. Auf eine tabellarische Darstellung in GRADE wurde verzichtet.

Eine weitere RCT (Magnoni et al., 2013) schloss 60 Personen mit Beinulcera verschiedener Ätiologie ein. Es erfolgte keine Verblindung und es ist nur ein Teil der Ergebnisse berichtet. Die Magnoni et al. berichten von einer signifikant geringeren Schmerzentwicklung in der Therapiegruppe (geringe Qualität der Evidenz). Nach 4 Behandlungszyklen à 4 Wochen plus 2 Wochen Pause dazwischen war die Abheilungsrate gleich (ca. 80%). Die Studie wurde vorzeitig beendet und es scheint eine Auswahl der Messzeitpunkte berichtet zu sein. Auf eine tabellarische Darstellung in GRADE wurde verzichtet.

Wegen unterschiedlicher Beobachtungszeiträume, Outcomes und Therapieschemata erscheint es nicht sinnvoll, die Studien zu einer Meta-Analyse zusammenzufassen. Auf eine GRADE-Darstellung der sehr kleinen Einzelstudien wurde verzichtet. Die Gesamtqualität der Evidenz wurde daher nicht erfasst. Keine der RCTs entsprach den Einschlusskriterien der Leitlinie.

4.1.6 Stoßwellentherapie Synthese 2011

Welchen Effekt hat die Stoßwellentherapie auf die Wundheilung im Vergleich zu keiner Stoßwellentherapie? Welchen Effekt hat die Stoßwellentherapie im Vergleich mit anderen Verfahren? Mit welchen Effekten ist in den verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation) zu rechnen?

Wolff R., Gregor S.

Tabelle 141: Stoßwellentherapie

Evidenz	1 RCT von Moretti et al. 2009 (Moretti et al., 2009)
Wirksamkeitsprinzip	Bei der Stoßwellentherapie werden Schalldruckwellen erzeugt, die innerhalb des Körpers gebündelt werden können. Ursprünglich wurde das Verfahren zur Auflösung von Nierensteinen entwickelt. Die Wirkung auf das Gewebe ist nicht völlig erforscht, es wird aber angenommen, dass es

zur Ausschüttung von verschiedenen Substanzen kommt, die positiv auf Durchblutung und Zellvorgänge einwirken.

Anwendungshinweise Das Medizinproduktegesetz ist zu beachten.

Hintergrundtext:

Die Arbeit von Moretti et al. 2009 (Moretti et al., 2009) schließt 30 Patient*innen ein. In der Kontrollgruppe wurden 15 Patient*innen untersucht, die eine Standardbehandlung („übliche“ Behandlung neuropathischer Ulzerationen mit regelmäßigem Débridement und Wundbehandlung mit silberhaltigen Wundauflagen) erhielten. Die Behandlungsgruppe umfasste 15 Patient*innen, die neben der Standardbehandlung noch eine Stoßwellentherapie (drei Sitzungen alle drei Tage für je 1–2 Minuten) erhielten. Beide Gruppen wurden hinsichtlich der kompletten Heilung eines neuropathischen Ulcus (als Komplikation des Diabetes Mellitus) verglichen. Bei acht Patient*innen der Behandlungsgruppe im Vergleich zu fünf Patient*innen der Kontrollgruppe konnten nach 20 Wochen komplette Wundverschlüsse festgestellt werden (RR 1,6 (95% KI 0,71-3,74). Eine Verblindung von Patient*innen und Untersuchern wurde nicht durchgeführt und die verdeckte Zuordnung war, wie der Randomisierungsprozess, unklar, sodass insgesamt von einer niedrigen Qualität der Evidenz auszugehen ist.

Tabelle 142: GRADE Evidenzprofil Stoßwellentherapie

Author(s): Biagio Moretti, Angela Notarnicola, Giulio Maggio, Lorenzo Moretti, Michele Pascone, Silvio Tafuri and Vittorio Patella 2009, The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy, Musculoskeletal Disorders 10:54
Date: 2010-05-25
Question: Should standard care plus 3 applications of external shock wave therapy vs standard care be used for neuropathic ulcers of the foot in diabetics?
Settings: outpatient
Bibliography:

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Standard care plus 3 applications of external shock wave therapy	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound closure after 20 weeks													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	8/15 (53.3%)	5/15 (33.3%)	RR 1.6 (0.705 to 3.739)	200 more per 1000 (from 98 fewer to 913 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT	
								0%		-			

¹ Method of randomization unclear, adequate allocation concealment unclear, participants and outcome assessors not blinded. Groups appear comparable at baseline.
² Low number of patients and events.

4.1.7 Stoßwellentherapie (Schockwellen) Synthese 2022

Zur Stoßwellentherapie wurde seit 2011 ein CSR (Cooper und Bachoo, 2018) publiziert, das keine RCTs zu CVU identifizieren konnte. Zu DFU konnten drei SRs (Hitchman et al., 2018, Omar et al., 2017, Huang et al., 2020a) herangezogen werden. Die Stoßwellen wurden sowohl in Anzahl als auch Stärke und Energiefluss zu unterschiedlich durchgeführt, um eine Übersicht bieten zu können (Hitchman et al., 2018, Huang et al., 2020a).

UCV/UCA: Keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert.

DFU: In den drei SRs wurden verschiedene Meta-Analysen aus mehreren RCTs durchgeführt. Einige davon enthalten eine sehr geringe Anzahl von TN oder wurden in Chinesisch publiziert und liegen nur als Zusammenfassung im SR von Huang et al. (2020) vor. Die für die Meta-Analyse verwendeten Therapieerime variierten in der Intensität und Anzahl der Behandlungen sowie in der Vergleichstherapie. Eingeschlossen waren in allen RCTs (soweit nachvollziehbar) Wagner I und II ohne Infektionszeichen. Alle Gruppen wurden (soweit nachvollziehbar) mit Standardwundbehandlung, bestehend aus Druckentlastung, angepassten Verbandwechseln und Débridements behandelt.

Im SR von (Hitchman et al., 2018) wurden die Ergebnisse der 2011 eingeschlossenen RCT von Moretti et al. (Moretti et al., 2009) mit jenen der RCT von Omar et al. (Omar et al., 2014) gepoolt. In der von den Hitchman et al. durchgeführten Meta-Analyse zeigt sich die Schockwellentherapie einer Standardbehandlung bei DFU knapp überlegen (OR 2,66 (KI 95% 1,03-6,87), sehr geringe Qualität der Evidenz (Hitchman et al., 2018). Allerdings wurde nicht berücksichtigt, dass die Analyseeinheiten in Omar et al. Ulcera (mit Attrition Bias) und in Moretti et al. die TN waren.

Zwei SRs (Hitchman et al., 2018, Omar et al., 2017) kommen zu dem Schluss, dass die Stoßwellentherapie ein Potenzial als adjuvante Therapie aufweist, sich jedoch aufgrund der unzureichenden Qualität der Evidenz keine klaren Therapieentscheidungen ableiten lassen. Die Adverse Events sind laut beiden SRs in allen Studien als geringfügig berichtet.

Im 2020 publizierten SR von Huang wurden ergänzende RCTs, überwiegend aus dem chinesischen Sprachraum, eingeschlossen. Es wurden verschiedene Meta-Analysen zum Ende der jeweiligen Behandlungszeit (zw. 3 und 8 Wochen) und zum Ende der Beobachtungszeit (zw. 5 und 24 Wochen) durchgeführt. Es zeigt sich ein Vorteil bei der Schockwellentherapie hinsichtlich der Verkleinerung der Wundfläche (WMD -1,54 (KI 95% -2,22-(-0,86)) nach der Beobachtungszeit, jedoch nicht nach der Behandlungszeit. Zum Endpunkt „Wundverschluss“ zeigt sich die Schockwellentherapie durch den Einschluss von

drei chinesischen Studien nach der Behandlungszeit (zw. 3 und 13 Wochen) (RR 2,22 (KI 95% 1,46-3,40), moderate Qualität der Evidenz) überlegen. Allerdings weisen die hier ergänzend eingeschlossenen RCTs ein unklares bis hohes Risk of Bias auf, weswegen die Qualität der Evidenz als niedrig betrachtet werden kann. Zur Beobachtungszeit von 7-20 Wochen liegen jedoch nur Daten aus (Moretti et al., 2009) und (Omar et al., 2014) vor, was in der Meta-Analyse zu einem vergleichbaren Ergebnis wie im SR von (Hitchman et al., 2018) führt. In dem SR erfolgte keine GRADE-Beurteilung, die Risk of Bias-Bewertung von Hitchman et al. zeigt jedoch bei den neu eingeschlossenen RCTs ein überwiegend unklares bis hohes Risk of Bias in der Randomisierung und Zuordnung sowie in der verblindeten Outcomeerhebung, weswegen die Qualität der Evidenz zur Wundflächenveränderung ebenfalls als sehr niedrig betrachtet werden kann. Da der Erkenntnisgewinn unverändert ist, wurde auf eine gesonderte Darstellung in GRADE verzichtet.

Weiterhin wurde eine Zusammenfassung von zwei RCTs aus den Jahren 2010 (Studie I in (Snyder et al., 2018b)) und 2015 (Studie II in (Snyder et al., 2018b)) im Jahr 2018 publiziert. Hier wurden leicht unterschiedliche Therapieregime (4 Behandlungen in 2 Wochen; 8 Behandlungen in 4 Wochen) durchgeführt. Laut der Beschreibung im Artikel weisen die Studien nur ein mittleres Risk of Bias auf, was auf eine teils unklare Beschreibung zurückzuführen ist. Die prognostischen Daten sind in der Interventionsgruppe besser. Es ist zudem bemerkenswert, dass die Daten erst 4 bzw. 8 Jahre später publiziert wurden.

Zusammenfassend lagen Daten zum Wundverschluss nach 20 Wochen Beobachtungszeit aus 4 RCTs vor (Snyder et al., 2018b, Moretti et al., 2009, Omar et al., 2014), die für eine Meta-Analyse annähernd vergleichbar waren. Hier zeigt sich eine Überlegenheit der Stoßwellentherapie gegenüber Sham+Standardwundtherapie oder Standardwundtherapie alleine (RR 1,52 (KI 95% 1,14-2,04), niedrige Qualität der Evidenz) (siehe Abbildung 19). Basierend auf der Zusammenfassung zweier RCTs (Snyder et al., 2018b) zeigt sich jedoch kein Unterschied in den Adverse Events (RR 1,07 (KI 95% 0,93-1,23), 2 RCTs; niedrige Qualität der Evidenz) oder in der Amputationsrate des betroffenen Fußes (RR 0,35 (KI 95% 0,11-1,07), niedrige Qualität der Evidenz). Die Amputationsraten und Adverse Events in den anderen Studien sind laut den SRs unzureichend berichtet. GRADE siehe Tabelle 143)

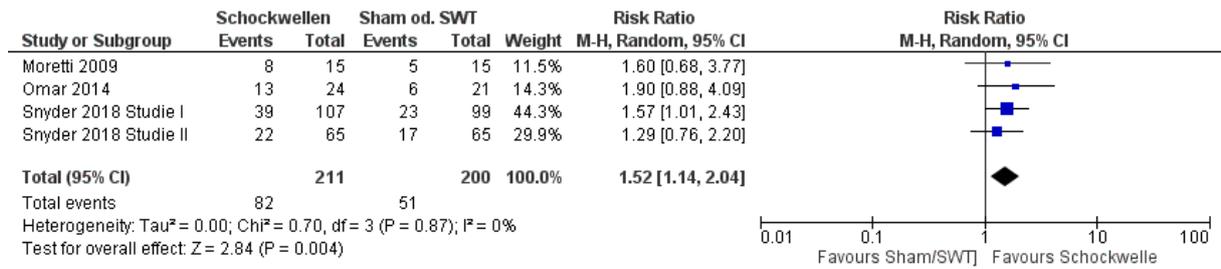


Abbildung 19: Kompletter Wundverschluss bei Stoßwellentherapie vs. Sham/SWT bis zu 20 Wochen Follow up

Tabelle 143: Stoßwellentherapie vs. keine Stoßwellentherapie bei DFU

Bibliographie: RCT: Moretti et al. (2009), Omar et al. (2014), Snyder et al. (2018a). Narrativ ergänzt um Meta-Analyse aus Huang et al. (2020a)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Stoßwellentherapie	keiner Stoßwellentherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss (Follow up: Mean 20 Wochen)

4 ^a	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend ^c	nicht schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	keine	82/211 (38.9%)	51/200 (25.5%)	RR 1.52 (1.14 bis 2.04)	133 mehr pro 100 (von 36 mehr bis 265 mehr)	⊕⊕ ○○ NIED RIG	
----------------	---------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	---------------------	-------	----------------	----------------	-------------------------	---	----------------------	--

Wundflächenverkleinerung

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
№ der Studien	Studiend esign	Risiko für Bias	Inkonsist enz	Indirekth eit	Fehlende Genauig keit	Ande re Fakto ren	Stoßwellent herapie	keiner Stoßwellent herapie	Rela tiv (95 % KI)	Abs olut (95% KI)		
1 ^e	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	The mean percentage of reductions in WSA were significantly higher in the ESWT-group in comparison to the control-group after the intervention (W8) (60.08 SD 28.07 vs 36.19 SD 22.95, p < 0.05), and at follow-up (W20), (83.32 SD 20.68 vs 63.31 SD 24.87, p < 0.05).				⊕⊕ ○○ NIED RIG	

Adverse Events (Follow up: 20 Wochen)

1 ^h	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ⁱ	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^j	keine	126/172 (73.3%)	112/164 (68.3%)	RR 1.07 (0.93 bis 1.23)	48 mehr pro 100 (von 48 weniger bis 157 mehr)	⊕○ ○○ SEHR NIED RIG	
----------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	-----------------	-----------------	--------------------------------	--	---------------------------------	--

Amputationen (Follow up: 20 Wochen)

1 ^h	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^h	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^j	keine	11/164 (6.7%)	4/172 (2.3%)	RR 0.35 (0.11 bis 1.07)	15 weniger pro 100 (von 21 weniger bis 2 mehr)	⊕○ ○○ SEHR NIED RIG	
----------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	--------------	--------------------------------	---	---------------------------------	--

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

a. Moretti et al. 2009; Omar et al. 2014

- b. Eine der RCTs (Moretti 2009) weist hohes Risiko für Bias bei Randomisierung, Verblindung auf. Attrition bias und Wunden der Kontrollgruppe waren größer in Omar 2014. Die beiden größeren Studien (Snyder I und II 2018) weisen lediglich leichte Unklarheiten in der Randomisierung aber länger bestehende Ulcera, schlechterer Zehendruck und mehr Raucher in Sham Gruppe auf.
- c. I2 0%
- d. Unterschiedliche Analyseeinheiten (Ulcera, Patient*innen) in einer kleineren Studie, in den größeren Studien jedoch gleich
- e. Omar 2014
- f. Unterschiedliche Analyseeinheiten verwendet (Ulcera, Patient*innen), unklar wie mit wiederkehrenden Ulcera verfahren wurde, Ulcera in Kontrollgruppe etwas größer (nicht adjustiert). Sonst bis auf fehlende Pat. Verblindung geringeres Risiko für Bias.
- g. Die Ergebnisse stimmen weitgehend mit den Meta-Analysen aus Huang et al. 2020 überein. Hier wurde nach Ende der Beobachtungszeit ebenfalls ein sig. Vorteil beobachtet (WMD -1.54; 95% KI (-2.22; -0.86); 3 RCTs I2 25.6%), nicht jedoch nach der Behandlungszeit. Wegen unklarem bis hohem Risk of Bias in den beiden ergänzend eingeschlossenen Studien, kann die Qualität der Evidenz hier ebenfalls als niedrig betrachtet werden.
- h. Snyder 2018 Studie I und II gepoolt präsentiert. Kontrollgruppe prognostisch unvorteilhafter (mehr Raucher, schlechterer Zehendruck), Randomisierung unklar, Outcomeerhebung unklar verblindet
- i. Unklare Randomisierung und Outcomeerfassung der AEs (Definition), verblindete Zuweisung und Outcomeerhebung
- j. geringe Power, weites KI

4.1.8 Softlasertherapie Synthese 2011

Welchen Effekt hat die Softlasertherapie auf die Wundheilung im Vergleich zu keiner Softlasertherapie? Welchen Effekt hat die Softlasertherapie im Vergleich mit anderen Verfahren? Mit welchen Effekten ist in den verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation) zu rechnen?

Wolff R., Gregor S.

Tabelle 144: Softlasertherapie

Evidenz	<p>1 systematische Übersichtsarbeit von Fleming et al. 2000 (Flemming und Cullum, 2000)</p> <p>daraus 4 RCTs (Bihari und Mester, 1989, Lundeberg et al., 1990, Crous und Malherbe, 1988, Malm und Lundeberg, 1991)</p> <p>1 systematische Übersichtsarbeit von Hinchliffe et al. 2008 (Hinchliffe et al., 2008) daraus 1 RCT (Chiglashvili und Istomin, 2004)</p> <p>1 RCT Kaviani et al. 2011 (Kaviani et al., 2011)</p> <p>1 RCT Caetano et al. 2009 (Caetano et al., 2009)</p> <p>1 RCT Leclere et al. (Leclere et al., 2010)</p>
Wirksamkeitsprinzip	<p>Die Bestrahlung erfolgt mit Lasern geringer Leistung (<500mW), die im infrarotnahen Spektrum arbeiten (Huang et al., 2009). Je nach Emissionsstärke lassen sich Soft-, MID- und Powerlaser unterscheiden. Auch LEDs kommen zum Einsatz. Es wird angenommen, dass die Bestrahlung von Zellen im Rahmen der Phototherapie vorteilhaft auf Zellmigration und -proliferation wirken und somit die Wundheilung beeinflussen könnte. Ein genauerer Wirkmechanismus ist nicht bekannt (Flemming und Cullum, 2000).</p>

Anwendungshinweise	Das Medizinproduktegesetz sowie die Empfehlungen zur Vermeidung gesundheitlicher Strahlenrisiken sind zu beachten (Strahlenschutzkommission, 2000).
---------------------------	---

Hintergrundtext:

Es wurden drei Übersichtsarbeiten identifiziert, von denen zwei eingeschlossen wurden (Flemming und Cullum, 2000, Hinchliffe et al., 2008). Für die in der systematischen Übersichtsarbeit von Hinchliffe et al. 2008 (Hinchliffe et al., 2008) eingeschlossene Arbeit wurde kein Effektschätzer angegeben, sodass hier nicht näher darauf eingegangen wird (Chiglashvili und Istomin, 2004). Eine weitere Übersichtsarbeit wurde nicht berücksichtigt, da sie keine zusätzlichen relevanten Studien einschloss (Lucas et al., 2000).

In der verbleibenden Übersichtsarbeit von Flemming et al. wurden verschiedene Kombinationen von Helium-Neon-Laser (teilweise zusammen mit Infrarot) mit anderen Lasertherapien, Infrarot und nicht-kohärentem Licht miteinander verglichen (Flemming und Cullum, 2000). Nur für einen Vergleich wurde ein statistisch signifikanter Vorteil angegeben. Der Einsatz eines Helium-Neon-Lasers (4 Joule/cm²) kombiniert mit Infrarot-Licht zeigte hinsichtlich der Anzahl von venösen Ulcera, die nach neun Monaten komplett geheilt waren, einen Vorteil im Vergleich zu nicht-kohärentem Rotlicht (RR 2,40 (95% KI 1,12-5,13)). Die zugrunde liegende Studie schloss 30 Patient*innen ein und weist eine sehr niedrige Qualität der Evidenz auf (keine Angabe der Ausschlussgründe, Randomisierung unklar, verdeckte Zuteilung unklar, keine Intention-to-treat-Analyse, Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn unklar).

Eine randomisierte, kontrollierte Studie, welche 20 Patient*innen mit chronischen venösen Ulcera einschloss, berichtete die Anzahl die „Heilungsrate“ (mehr als 40 % Wundheilung nach 90 Tagen) von LED-Phototherapie (3 Joule/cm²) im Vergleich zur Scheinbehandlung (0,03 J/cm²) oder Standardtherapie (Caetano et al., 2009). Die Zahl der geheilten Ulcera wurde berichtet und es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zur Scheinbehandlung (SMD 36,78 (95% KI 25,64-47,91)) sowie zur Standardbehandlung (SMD 35,38 (95% KI 24,67- 46,09)). Durch die geringe Anzahl von eingeschlossenen Patient*innen bzw. Ulcera sowie der unklaren Darstellung des Randomisierungsprozesses und der unterschiedlichen Gruppencharakteristika zu Studienbeginn ist die Qualität der Evidenz sehr niedrig.

Eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie schloss 23 Patient*innen mit diabetischen Fußulcera ein (Kaviani et al., 2011). Im Vergleich von Softlasertherapie (685 nm, 10 J/cm²) mit Scheinbehandlung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich kompletter Wundheilung nach 20 Wochen, der Verringerung der Wundgröße nach vier Wochen oder unerwünschten Nebenwirkungen nach 20 Wochen. Es war unklar, ob eine verdeckte Zuteilung erfolgte, und es wurden nur wenige Patient*innen eingeschlossen, sodass die Qualität der Evidenz niedrig ist.

Vergleichbare Probleme zeigten sich in einer weiteren eingeschlossenen Arbeit (Leclere et al., 2010). Hier wurden ebenfalls nur wenige Patient*innen eingeschlossen (n = 34) und es wurden keine Angaben zu Randomisierung, zur verdeckten Zuteilung und zur Verblindung gemacht, sodass wiederum von einer niedrigen Qualität der Evidenz auszugehen ist. Nach einer Nachbeobachtungszeit von neun Wochen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich kompletter Wundheilung und unerwünschter Nebenwirkungen.

Aufgrund der heterogenen Ergebnisse und der niedrigen Qualität der eingeschlossenen Studien lassen sich keine belastbaren Aussagen zum Nutzen oder Schaden der niederenergetischen (low-level) Lasertherapie/ Lichttherapie treffen.

Tabelle 145: GRADE Evidenzprofil Softlaser 1

Author(s):
 Date: 2011-12-15
 Question: Should phototherapy (3 J/sqcm) vs sham phototherapy (0.03 J/sqcm) be used in patients with chronic venous ulcers?
 Settings:
 Bibliography: Caetano KS, Frade MA, Minatel DG, Santana LA, Enwemeka CS. Phototherapy improves healing of chronic venous ulcers. Photomed Laser Surg. 2009 Feb;27(1):111-8.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Phototherapy (3 J/sqcm)	Sham phototherapy (0.03 J/sqcm)	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall rate of healing (follow-up 90 days; measured with: wound more than 40 % healed; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	14 ³	11 ³	-	SMD 36.78 higher (25.64 to 47.91 higher) ⁴	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

¹ Unclear description of randomisation. Imbalanced characteristics of groups at baseline.
² Small number of patients/ulcers.
³ Number of ulcers. Number of patients not reported.
⁴ Favours experimental treatment. Based on the assumption that standard deviations are reported in table 2 of the paper (which would then be very small).

Tabelle 146: GRADE Evidenzprofil Softlaser 2

Author(s):
Date: 2011-12-15
Question: Should phototherapy (3 J/sqcm) vs standard care with phototherapy be used in patients with chronic venous ulcers?
Settings:
Bibliography: Caetano KS, Frade MA, Minatel DG, Santana LA, Enwemeka CS. Phototherapy improves healing of chronic venous ulcers. Photomed Laser Surg. 2009 Feb;27(1):111-8.

No of studies	Design	Quality assessment					Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Phototherapy (3 J/sqcm)		Standard care with phototherapy	Relative (95% CI)	Absolute			
Overall rate of healing (follow-up 90 days; measured with: wound more than 40 % healed; Better indicated by lower values)													
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	14 ³	7 ³	-	SMD 35.38 higher (24.67 to 46.09 higher) ⁴	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	

¹ Unclear description of randomisation. Imbalanced characteristics of groups at baseline.
² Small number of patients/ulcers.
³ Number of ulcers. Number of patients not reported.
⁴ Favours experimental treatment. Based on the assumption that standard deviations are reported in table 2 of the paper (which would then be very small).

Tabelle 147: GRADE Evidenzprofil Softlaser 3

Author(s):
Date: 2011-12-15
Question: Should low-level laser therapy be used in patients with chronic diabetic foot wounds?¹
Settings:
Bibliography: Kaviani A, Djavid GE, Ataie-Fashtami L, Fateh M, Ghodsi M, Salami M, Zand N, Kashef N, Larijani B. A randomized clinical trial on the effect of low-level laser therapy on chronic diabetic foot wound healing: a preliminary report. Photomed Laser Surg. 2011 Feb;29(2):109-14. Epub 2011 Jan 9.

No of studies	Design	Quality assessment					Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Low-level laser therapy		Control	Relative (95% CI)	Absolute			
Complete healing (follow-up 20 weeks)													
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	8/13 (61.5%)	3/9 (33.3%) ⁴	RR 0.58 (0.25 to 1.32)	140 fewer per 1000 (from 250 fewer to 107 more)	⊕○○○ LOW	CRITICAL	
Reduction of ulcer size (follow-up 4 weeks; measured with: digital imaging and tracing; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)													
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	13	10	-	SMD 2.00 higher (0.96 to 3.05 higher)	⊕○○○ LOW	IMPORTANT	
Adverse events (follow-up 20 weeks)													
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	2/13 (15.4%) ⁵	3/10 (30%)	RR 0.51 (0.1 to 2.51)	147 fewer per 1000 (from 270 fewer to 453 more)	⊕○○○ LOW	IMPORTANT	

¹ 685 nm, energy density 10 J/cm2
² Unclear concealment of allocation. No ITT analysis.
³ Low number of patients and events.
⁴ Unclear why results on one patients were not reported.
⁵ 2 patients hospitalised and amputated due to extended gangrene. 1 patient dies due to myocardial infarction.

Tabelle 148: GRADE Evidenzprofil Softlaser 4

Author(s):
Date: 2011-12-15
Question: Should laser-assisted venous ulcer healing vs standard care be used in patients with ulcers of venous origin?
Settings:
Bibliography: Leclère FM, Puechguiral IR, Rotteleur G, Thomas P, Mordon SR. A prospective randomized study of 980 nm diode laser-assisted venous ulcer healing on 34 patients. Wound Repair Regen. 2010 Nov-Dec;18(6):580-5. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00637.x. Epub 2010 Oct 19.

No of studies	Design	Quality assessment					Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Laser-assisted venous ulcer healing		Standard care	Relative (95% CI)	Absolute			
Complete healing (follow-up 9 weeks)													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	3/18 (16.7%)	4/16 (25%)	RR 0.67 (0.18 to 2.54) ³	82 fewer per 1000 (from 205 fewer to 385 more)	⊕○○○ LOW	CRITICAL	
Adverse events (follow-up 9 weeks)													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	1/18 (5.6%) ⁴	0/16 (0%)	RR 2.68 (0.12 to 61.58)	-	⊕○○○ LOW	IMPORTANT	

¹ No details on generation of randomisation sequence, allocation concealment and blinding.
² Low number of patients and events.
³ Mean decrease in surface area: 74.2 % (laser group), 94.3 (control group), p=0.60
⁴ "One patient was removed from the study after 7 weeks due to an infection."

4.1.9 Phototherapie (Softlaser, LED) 2022

DFU: Das CSR von Wang (Wang et al., 2017) thematisierte die Wirksamkeit von Phototherapie im Vergleich zu Placebo oder anderen Methoden bei der Behandlung von DFU. Die Autor*innen subsummieren mehrere Lichtarten wie Low Level Laser Therapy (LLLT) und Light Emitting Diode (LED) unter dem Begriff Phototherapie, was für die Evidenzsynthese übernommen wurde.

Eingeschlossen waren sieben RCTs (Kajagar et al., 2012, Kaviani et al., 2011, Landau et al., 2011, Londahl et al., 2013, Sandoval Ortíz et al., 2014, Zhang et al., 2012, Zhang et al., 2013, Zhao et al., 2005), die zum Teil schon in der Synthese 2011 enthalten sind.

Über die Literaturrecherche konnten zwei weitere RCTs eingeschlossen werden (Mathur et al., 2017, Vitse et al., 2017), die nur eine geringe Anzahl von TN haben, jedoch narrativ den Ergebnissen von Wang et al. zugeordnet wurden.

Ein SR (Alayat et al., 2018) untersuchte High Intensity Laser Therapy (HILT). Die zwei zum DFU eingeschlossenen RCTs beinhalten jeweils nur maximal 40 TN und vergleichen mit Standardtherapie (Ebid e al 2011.; in Alayat et al. 2018)) oder Sham-Therapie (Basalamah et al. 2013 in (Alayat et al., 2018)). Keine der Studien weist eine adäquate Verblindung oder Zuteilung auf. Beide Studien berichten eine Verbesserung der Wundflächenveränderung. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt. Auf eine eingehendere Analyse mit GRADE wurde verzichtet.

DFU:

Phototherapie im Vergleich zu keiner Phototherapie bzw. Placebo

Im CSR von (Wang et al., 2017) wurde in vier Studien die Anzahl komplett verheilter Wunden mit einem Follow up von 4 bis 20 Wochen untersucht. Alle Ulcera entsprachen dem Stadium I oder II gemäß der Wagner-Klassifikation. Die Meta-Analyse ergab, dass die Interventionsgruppen im Vergleich zu den Placebogruppen eine höhere Anzahl an komplett verheilten Wunden aufwiesen (RR 1,57 (KI 95% 1,08-2,28)). Die Qualität der Evidenz war aufgrund hohem Risk of Bias durch unvollständige Ergebnisdaten und einem breiten Konfidenzintervall für den Schätzer niedrig.

Im Hinblick auf die Wundgrößenveränderung eigneten sich die in (Wang et al., 2017) eingeschlossenen RCTs nicht zur Meta-Analyse. Die Daten der Einzelstudien wiesen bei geringer Qualität der Evidenz daraufhin, dass die Laser-Phototherapie bei einer Behandlung

zwischen zwei und vier Wochen zu einer größeren Reduktion der Wundfläche sowohl absolut als auch relativ führen kann.

In der dort eingeschlossenen RCT von Zhang et al. (2013) war die Reduktion der Ulcusgröße nach der Behandlung durchschnittlich höher in der Interventionsgruppe (IG), die mit Rotlicht-Laser behandelt wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG), die nur die reguläre Wundbehandlung erhielt. Nach zwei Wochen Behandlung: 23,8% für die IG vs. 21,9% für die KG, nach drei Wochen: 41,7% für die IG vs. 38,1% für die KG. Die Qualität der Evidenz war aufgrund des unklaren Risk of Bias und einer kleinen Stichprobe von 84 TN niedrig.

Landau et al. (Landau et al., 2011) berichten in ihrer RCT eine signifikante durchschnittliche Reduktion der Wundgröße zum Vorteil der Intervention (Behandlung mit einer Breitbandlichtquelle mit 180mW/cm² und 400-800nm) im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit Placebo behandelt wurde (89% vs. 54%, p=0,0048).

In der Studie von Kajagar et al. (Kajagar et al., 2012) wurde beim Vergleich von LLLT (2-4 J/cm² bei 60mW und 5 kHz) und Standardtherapie eine größere Reduktion der Wundfläche für die Interventionsgruppe zum Abschluss der Therapie erreicht (1043,20 mm² IG vs. 322,44 mm² für KG). Eine niedrige Qualität der Evidenz lag durch das unklare Risk of Bias und der kleinen Stichprobe von 68 TN vor.

Bei Mathur et al. (Mathur et al., 2017) wurden 30 Personen mit DFU Meggitt-Wagner Grad I, die länger als 6 Wochen bestanden, entweder mit 15 Tage LLLT (Rotlicht, 660±20nm) behandelt und erhielten eine Diabetesschulung oder die Standardtherapie wurde weitergeführt. Eine signifikante Reduktion der Wundfläche konnte erreicht werden (37,3 ±9% bei IG vs. 15±5% bei KG, p<0,001). Für 75% der Wunden der Interventionsgruppe wurde nach Abschluss der Behandlung eine Reduktion der Ulcerafläche von 30-50% beobachtet, in der Kontrollgruppe zeigten ca. 80% der Ulcera eine Flächenreduktion von <20%. Die Qualität der Evidenz ist niedrig, da ein unklares Risk of Bias für die methodische Durchführung in allen Punkten bestand.

Bei Sandoval Ortiz et al. (2014) (Sandoval Ortiz et al., 2014) wurde 16 Wochen lang LLLT mit einer Gruppe hochspannungsgepulstem Gleichstrom (HVPC) und einer dritten Gruppe unter Standardtherapie verglichen. Nach der Therapie waren die Ulcera bei 7 der 9 TN mit LLLT und 8 von 10 TN der HVPC-Gruppe komplett verheilt (RR 0,97 (KI 95% 0,61-1,55)). Die Qualität der Evidenz war niedrig durch unausgewogene Baselinedaten zwischen den Gruppen bezüglich der Ulcusgröße und bestehender Dauer. Zudem wurde die Lebensqualität mithilfe

der visuellen Analogskala des EQ5D erhoben, wobei die Unterschiede keine eindeutigen Schlüsse zuließen.

Auf eine Darstellung der Ergebnisse zur Wundflächenveränderung aus den zahlreichen Einzelstudien in GRADE wurde verzichtet, da kleine Stichproben, unklares Selection Bias und unklare Verblindung durchgehend zu einer niedrigen Qualität der Evidenz führen. Für eine Übersicht des Risk of Bias der Studien sei auf (Wang et al., 2017) verwiesen (siehe Tabelle 149).

Low Level Laser im Vergleich zu Standardwundtherapie

Ein 2020 publiziertes SR (Santos et al., 2020a) befand drei Studien (Mathur et al., 2017, de Alencar Fonseca Santos et al., Kaviani et al., 2011) ausreichend vergleichbar und führte eine Meta-Analyse zur Wundflächenreduktion durch. Hier zeigte sich eine um 22,96% verbesserte Wundflächenreduktion durch LLLT im Vergleich zu Standardwundtherapie (KI 95% 18,23-27,7). Die Qualität der Evidenz wurde geprüft und als sehr niedrig eingeschätzt, da die Zuteilung zu den Gruppen und die Verblindung des Outcomeassessments in zwei der drei Studien ein hohes Risk of Bias aufwies und die Studien extrem klein waren (siehe Tabelle 150). Das SR ergab abgesehen davon keine neuen Erkenntnisse und berichtet nur die Ergebnisse der Einzelstudien.

Ein weiteres SR (Huang et al., 2021) zu Low Level Laser im Vergleich zu Standardwundtherapie/Placebo bei DFU Wagner I und II schloss zusätzlich eine Reihe sehr kleine chinesische Studien mit unklarer Randomisierung ein. Auch hier waren die Behandlungsmodalitäten sehr variabel. Die Autor*innen kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass die Heilungsrate (RR 2,10 (KI 95% 1,56-2,83)) verbessert ist, bewerten dieses Ergebnis jedoch ebenfalls als sehr niedrige Qualität der Evidenz.

Tabelle 149: GRADE - Phototherapie vs. Placebo bei DFU

Bibliographie: Wang et al. (2017)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Ander e Faktoren	Phototherapie	Placebo	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss (Follow up: 4-20 Wochen)

4 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	40/62 (64.5%)	20/54 (37.0%)	RR 1.57 (1.08 bis 2.28)	211 mehr pro 1.000 (von 30 mehr bis 474 mehr)	⊕⊕○○ ○ NIEDRIG	KRITISCH
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	---------------	--------------------------------	--	----------------------	----------

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

a. Kaviani 2011, Landau 2011, Sandoval Ortiz 2014, Zhang 2012

b. Wang 2017: "Downgraded one level for study limitations (high risk of bias for incomplete outcome data in two studies and potential influence of imbalance in baseline characteristics in one study) and one level for imprecision (small sample size)."

c. Kleine Stichprobengrößen in allen Studien

Tabelle 150: GRADE - Low level Lasertherapie vs. Standardtherapie bei DFU

Bibliographie: (Santos et al., 2020b)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Ander e Faktoren	Low level Lasertherapie	Standardtherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Wundflächenreduktion

3 ^a	randomisierte klinische Studien	sehr schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	31	31	-	MD 22.96% mehr (18.23 mehr bis 27.7 mehr)	⊕○ ○○ SEHR NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	----	----	---	---	--------------------------	--

KI: Konfidenzintervall; **MD:** Mean difference

a. Kaviani 2011; Santos 2018; Mathur 2017 (MA Santos 2020)

b. Unklare Randomisierung und Zuordnung zu den Gruppen, 2 Studien keine Verblindung Outcomeassessment, keine Adjustierung an Baselineunterschiede in den sehr kleinen Studien

c. Sehr geringe Fallzahl

DFU: Phototherapien im Vergleich

Eine RCT von Tantawy et al. (2018) (Tantawy et al., 2018), in der Infrarot-Lasertherapie mit Helium-Neon-Lasertherapie (HNLTL) verglichen wurde, ist ausgeschlossen, da sie nur 65 TN enthält. Sie eignet sich nicht zur Meta-Analyse mit den in Wang (Wang et al., 2017) eingeschlossenen RCTs.

UCV:

Eine RCT von Vitse et al. (2017) (Vitse et al., 2017) untersuchte Laserbehandlung (LLLT) im Vergleich zu Placebobehandlung. Die Studie wurde wegen niedriger Anzahl von TN (n=24) ausgeschlossen. Es wurden keine weiteren RCTs zu UCV identifiziert.

Zusammenfassung: Es wurden nur RCTs identifiziert, die aufgrund geringer Teilnehmer*innenzahlen den Einschlusskriterien der Leitlinie nicht entsprechen. Meta-

Analysen (Wang et al., 2017, Santos et al., 2020a), die zum Teil Vorteile in der Wundheilung oder -flächenreduktion zeigen, poolten unterschiedliche Lichtarten und -intensitäten, Beobachtungs- und Therapiedauern und enthalten nur wenige Daten (geringe Qualität der Evidenz).

4.1.10 Magnetfeldtherapie Synthese 2011

Welchen Effekt hat die Magnetfeldtherapie auf die Wundheilung im Vergleich zu keiner Magnetfeldtherapie? Welchen Effekt hat die Magnetfeldtherapie im Vergleich mit anderen relevanten Verfahren? Mit welchen Effekten ist in den verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation) zu rechnen?

Wolff R.; Gregor S., Vogt P.

Tabelle 151: Magnetfeldtherapie

Evidenz	<p>1 systematische Übersichtsarbeit von McGaughey et al. 2009 (McGaughey et al., 2009)</p> <p>daraus 7 RCTs (Ieran et al., 1990, Jeran et al., 1987, Kenkre et al., 1996, Todd et al., 1991, Sarma et al., 1997, Stiller et al., 1992, Sukhotnik, 1990)</p> <p>1 systematische Übersichtsarbeit von Hinchliffe et al. 2008 (Hinchliffe et al., 2008)</p> <p>daraus 1 RCT (Szor und Holewinski, 2002)</p>
Wirksamkeitsprinzip	<p>Sowohl statische als auch pulsierende Magnetfelder mit verschiedenen Frequenzen und Intensitäten kommen zur Anwendung.</p> <p>Eine Reihe von Erklärungen zum Wirkprinzip werden gegeben (McGaughey et al., 2009). Die Änderung des (elektrischen) Potentials von Ionen, Molekülen und Zellen soll zu einer erhöhten Enzymaktivität führen und den Transport durch Membranen erleichtern. Zudem soll es durch das Magnetfeld zu einer Erhöhung des Blutflusses sowie der Anzahl von Fibroblasten und weißen Blutkörperchen kommen. Blutansammlungen sollen schneller abgebaut und Entzündungen gelindert werden. Ein genauer Wirkmechanismus konnte bisher nicht beschrieben werden (McGaughey et al., 2009).</p>
Anwendungshinweise	<p>Das Medizinproduktegesetz und die Angaben der Hersteller sind zu beachten.</p>

Hintergrundtext:

Es wurden zwei Übersichtsarbeiten (McGaughey et al., 2009, Hinchliffe et al., 2008) mit insgesamt acht relevanten Studien (Ieran et al., 1990, Jeran et al., 1987, Kenkre et al., 1996, Sarma et al., 1997, Stiller et al., 1992, Todd et al., 1991, Sukhotnik, 1990, Szor und Holewinski, 2002) eingeschlossen. Die verwendeten Verfahren, eingeschlossenen Patient*innen und untersuchten Zielgrößen unterscheiden sich jedoch sehr, sodass für keinen der Vergleiche Studien kombiniert werden konnten.

Eine Autor*innengruppe vergleicht in zwei getrennten Studien den Einsatz eines gepulsten Magnetfeldes (Pulsrate 75 Hz/pps, Pulsdauer 1-3 ms, Feldstärke 2,8 mT, max. 3-4 Std./Tag) mit einer Scheinbehandlung für Patient*innen mit venösen Ulcera.

In einer dieser Studien erhielten die Patient*innen sowohl in der Interventions- als auch der Kontrollgruppe eine orale und lokale Antibiotikatherapie (Ieran et al., 1990). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Heilung nach 90 Tagen zugunsten der Gruppe, die einem Magnetfeld ausgesetzt war (RR 2,11 (95% KI 1,06-4,175)). In die Studie wurden 37 Patient*innen eingeschlossen und die Qualität der Evidenz ist gering (unklare Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn und geringe Anzahl eingeschlossener Patient*innen).

In der zweiten Studie der Arbeitsgruppe (Jeran et al., 1987) erhielten beide Gruppen eine Standardbehandlung (ohne nähere Angaben). Hier ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich geheilter Ulcera nach 90 Tagen zugunsten der Magnetfeld-Behandlung (RR 2,025 (95%KI 1,055-2,768)). In die Studie wurden 19 Patient*innen eingeschlossen und sie war mit methodischen Problemen behaftet (unklare verdeckte Zuordnung, unklare Generierung der Randomisierungssequenz; Gruppen klein und zu Studienbeginn nicht vergleichbar), sodass die Qualität der Evidenz insgesamt niedrig ist.

In weiteren kleineren Studien niedriger und mittlerer Qualität (mit jeweils ca. 30 Patient*innen mit venösen Ulcera) wird eine Reduktion der Wundfläche bzw. des Wundvolumens nach Magnetfeldtherapie im Vergleich zur Scheinbehandlung berichtet. Leider fehlen in diesen Arbeiten Angaben zur Präzision der Ergebnisse.

Tabelle 152: GRADE Evidenzprofil Magnetfeldtherapie 1

Author(s): Ieran M, Zaffuto S, Bagnacani M, Annovi M, Moratti A, Cadossi R. Effect of low frequency pulsing electromagnetic fields on skin ulcers of venous origin in humans: a double-blind study. Journal of Orthopaedic Research 1990;8:276–82
Date: 2010-06-01
Question: Should Electric current therapy (plus oral and local antibiotic therapy) vs sham electric current therapy (plus oral and local antibiotics therapy) be used for venous ulcers?
Settings:
Bibliography: McGaughey, Dhamija, Oliver, Porter-Armstrong, McDonough 2009 'Pulsed electromagnetic energy in management of chronic wounds: a systematic review', Physical Therapy Reviews 14(2):132-146.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Electric current therapy (plus oral and local antibiotic therapy)	Sham electric current therapy (plus oral and local antibiotics therapy)	Relative (95% CI)	Absolute		
Healing at 90 Days												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	12/18 (66.7%)	6/19 (31.6%)	RR 2.11 (1.061 to 4.175)	351 more per 1000 (from 19 more to 1000 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Groups not deemed similar at baseline, otherwise scored 9/11. Adequate sequence generation and concealment, adequate blinding.
² Small sample, wide confidence interval.

Tabelle 153: GRADE Evidenzprofil Magnetfeldtherapie 2

Author(s): Jeran M, Zaffuto S, Moratti A, Bagnacani M, Cadossi R. PEMF stimulation of skin ulcers of venous origin in humans: preliminary report of a double blind study. Journal of Bioelectricity 1987;6:181–8
Date: 2010-06-01
Question: Should Pulsed electromagnetic field stimulation (plus standard therapy) vs sham pulsed electromagnetic field stimulation (plus standard therapy) be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography: McGaughey, Dhamija, Oliver, Porter-Armstrong, McDonough 2009 'Pulsed electromagnetic energy in management of chronic wounds: a systematic review', Physical Therapy Reviews 14(2):132-146.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pulsed electromagnetic field stimulation (plus standard therapy)	Sham pulsed electromagnetic field stimulation (plus standard therapy)	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of ulcers healed at 90 days												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	9/10 (90%)	4/9 (44.4%)	RR 2.025 (1.055 to 2.768)	456 more per 1000 (from 24 more to 786 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Adequate sequence generation and concealment unclear, groups not deemed similar at baseline. Scored 6/11 on methodological scale.
² Small sample and wide confidence interval.

4.1.11 Magnetfeldtherapie Synthese 2022

Die Magnetfeldtherapie wurde in einem CSR (Aziz und Cullum, 2015) zu UCV untersucht. Das CSR schloss in der Aktualisierung keine weiteren RCTs ein als jene, die bereits in der Synthese 2011 besprochen wurden. Über die Recherche zur Leitlinie wurden keine weiteren RCTs im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert.

Ein SR (Game et al., 2016) schloss Magnetfeldtherapie bei DFU ein, fand aber ebenfalls keine weiteren RCTs. Ergänzend wurde eine RCT zu Magnetfeldtherapie bei DFU (Piaggese et al., 2016) identifiziert.

UCV: Keine Literatur im Einschlussgebiet der Leitlinie identifiziert.

DFU: In der RCT von (Piaggese et al., 2016) waren 157 Personen mit DFU I C/II C Texas-Klassifikation ohne Infektionszeichen eingeschlossen. Die RCT weist bis auf eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Gruppen kein nennenswertes Risk of Bias auf, die TN erhielten eine therapeutische Magnetresonanztherapie mit geringer Frequenz und Intensität im Vergleich zu einer verblindeten Geräteanwendung ohne Magnetfelderzeugung. Die Therapie wurde durch die ausgewiesenen TN und deren Angehörigen selbst in zwei täglichen Sitzungen, die aus der Durchführung von drei voreingestellten Programmen von je 8 Minuten Dauer bestanden, angewandt. Insgesamt erfolgte die Behandlung während 4 Wochen. Die Begleittherapie mit initialem Debridement, wirkstofffreien Kompressen und Druckentlastung war in beiden Gruppen gleich. Primärer Endpunkt war der Wundverschluss nach einer Beobachtungszeit von 10 Wochen. Es zeigte sich bei moderater bis niedriger Qualität der Evidenz kein Unterschied in der Wundheilungsrate oder in der Wundflächenveränderung nach 10 Wochen. Adverse Events waren in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit unzureichend berichtet (siehe Tabelle 154).

Tabelle 154: GRADE - Magnetfeldtherapie vs. Scheintherapie bei DFU

Bibliographie: Piaggese et al. (2016)

Certainty assessment							N _e der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
N _e der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Magnetfeldtherapie	Scheintherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Wundverschluss (Follow up: 10 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	19/84 (22.6%)	21/73 (28.8%)	RR 0.79 (0.46 bis 1.43) ^d	60 weniger (von 155 bis 124 mehr)	⊕⊕⊕ ○ MODERAT	
----------------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	---------------	---	--	---------------------	--

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Magnetfeldtherapie	Scheintherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Wundflächenreduktion (Follow up: 10 Wochen; bewertet mit: Osite/Visitrac)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^e	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	The area of the lesions at the end of the study was reduced in both groups: 2.6±7.0 cm ² versus 7.0±13.6 cm ² at baseline in group A (-61%) and 5.8±13.6 cm ² versus 11.2±20.7 cm ² at baseline in group B (-64%); without any significant difference between the end of the study and baseline, nor between the two groups at the end of the study.	⊕⊕○ ○ NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	--	---------------------	--

KI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko

- a. Piaggese 2016
- b. Bis auf unzureichend berichtete Baselinedaten geringes Risk of Bias.
- c. wahrscheinlich zu wenig Power
- d. ITT
- e. Wundstatus Baseline unzureichend nachvollziehbar. Kein ITT-Analyse, keine Adjustierung für wahrscheinliche Unterschiede baseline Wundgröße

4.1.12 Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA) Synthese 2011

Welchen Effekt hat die Therapie mit wassergefiltertem Infrarot A (wIRA) auf die Wundheilung im Vergleich zu keiner Therapie mit wassergefiltertem Infrarot A (wIRA)? Welchen Effekt hat die Therapie mit wassergefiltertem Infrarot A (wIRA) im Vergleich mit anderen relevanten Verfahren? Mit welchen Effekten ist in den verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation) zu rechnen?

Wolff R.; Gregor S.

Tabelle 155: Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA)

Evidenz	<p>1 RCT Schumann et al. (Schumann et al., 2011)</p> <p>1 Übersichtsarbeit Hoffmann et al. 2012 (Hoffmann, 2012)</p> <p>daraus 1 RCT Biland (vom Deutschen Ärzteblatt zur Publikation angenommen, Referenz folgt)</p>
----------------	---

Wirksamkeitsprinzip	Die Strahlung eines Halogen-Strahlers wird durch eine wassergefüllte Küvette geleitet. Die dadurch erzeugte kurzwellige Strahlung (780-1400 nm) liegt im Spektralbereich von Infrarot und wird als Infrarot A bezeichnet (Hoffmann, 2009). Das resultierende Wärmefeld führt zu einem Temperaturanstieg im Gewebe, einem erhöhten Sauerstoffpartialdruck sowie einer verbesserten Gewebedurchblutung. Es wird angenommen, dass durch die Bestrahlung weitere Effekte, wie Stimulation von Zellen, auftreten (Hoffmann, 2009).
Anwendungshinweise	Das Medizinproduktegesetz ist zu beachten.

Hintergrundtext:

Für diese prospektive, randomisierte kontrollierte Studie wurden 51 Patient*innen mit chronischen venösen Ulcera und einer Wundgröße zwischen 1–200 cm² eingeschlossen (Schumann et al., 2011). 25 Patient*innen erhielten wIRA + sichtbares Licht und 26 nur sichtbares Licht. Beide Gruppen erhielten zudem eine Standardbehandlung, welche Wundreinigung, Versorgung mit nicht adhäsiven Wundauflagen und Kompressionstherapie umfasste. Nach Therapie (30 Minuten, 5 x/Woche über neun Wochen) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich kompletter Wundheilung (RR 0,90 (95% KI 0,71-1,15)) sowie der relativen (mediane Differenz -1,65 (95%-KI -4,73-0,98)) und absoluten (mediane Differenz -2,5 (95%-KI -6,20-0,20)) Wundheilung. In keiner der Gruppen traten unerwünschte Nebenwirkungen auf. Durch die geringe Anzahl eingeschlossener Patient*innen und der unklaren verdeckten Zuteilung ist die Qualität der Evidenz niedrig.

In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie wurden 40 Patient*innen mit chronischen venösen Ulcera und einer initialen Wundgröße zwischen 1–12,4 cm² eingeschlossen (in Hoffmann, 2012). Alle Studienteilnehmenden erhielten eine Standardbehandlung, welche Wundreinigung, Versorgung mit antibakterieller Gaze und Kompressionsverbänden umfasste. 20 Patient*innen erhielten dreimal wöchentlich für 30 Minuten eine Bestrahlung mit wIRA sowie sichtbarem Licht und die zuvor beschriebene Standardbehandlung. Die zweite Gruppe erhielt nur die Standardbehandlung. Nach sechs Wochen zeigten 19 Patient*innen in der wIRA-Gruppe und neun Patient*innen in der Vergleichsgruppe einen kompletten Wundschluss (RR 0,09 (95% KI 0,01-0,64)). Zudem berichtete die Publikation für die Patient*innen, die wIRA erhielten, eine schnellere Heilung (mediane Zeit bis zum kompletten Wundschluss 14 vs. 42 Tage, p=0,000005) sowie einen verminderten Schmerzmittelbedarf (Anzahl der erforderlichen Tabletten pro Tag nach jeder Woche geringer; nach sechs Wochen mediane Differenz -8

Tabletten, p=0,000002). Die Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmer war niedrig, die Gruppen nicht verblindet und es war unklar, ob eine verdeckte Zuordnung durchgeführt wurde und warum das Ergebnis eines* einer Patienten* Patientin nicht berichtet wurde, so dass die Qualität der Evidenz niedrig ist.

Tabelle 156: GRADE Evidenzprofil wIRA

Author(s):
Date: 2012-01-12
Question: Should water-filtered infrared A (wIRA) + visible light + standard care vs visible light + standard care be used for venous stasis ulcers?^{1,2}
Settings:
Bibliography: Schumann H, Calow T, Weckesser S, Müller ML, Hoffmann G. Water-filtered infrared A for the treatment of chronic venous stasis ulcers of the lower legs at home: a randomized controlled blinded study. Br J Dermatol. 2011 Sep;165(3):541-51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10410.x. Epub 2011 Aug 4.

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Water-filtered infrared A (wIRA) + visible light + standard care	Visible light + standard care	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound healing (follow-up 13 weeks)													
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	5/25 (20%)	3/26 (11.5%)	RR 0.90 (0.71 to 1.15)	12 fewer per 1000 (from 33 fewer to 17 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL	
Relative reduction of ulcer area (follow-up 13 weeks; measured with: integral⁵; Better indicated by lower values)													
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	25	26	-	Median difference 1.65 lower (4.73 lower to 0.98 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT	
Absolute reduction of ulcer area (follow-up 9 weeks⁶; measured with: sqcm; Better indicated by lower values)													
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	25	26	-	Median difference 2.5 lower (6.2 lower to 0.2 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT	
Overall assessment of the wounds (follow-up 13 weeks; measured with: visual analogue scale; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)													
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	25	26	-	Median difference 10 higher (0 to 40 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT	
Adverse events (follow-up 13 weeks)													
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	0/25 (0%)	0/26 (0%)	Not estimable	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT	

¹ 7 mm water cuvette and an orange filter, with an effective irradiance of maximal 185 mW cm² wIRA + VIS, consisting of 140 mW cm² wIRA and 45 mW cm² VIS
² 45 mW cm² VIS
³ Unclear allocation concealment.
⁴ "limited duration of treatment period and limited number of patients with high inhomogeneity of wound size"
⁵ "The integral of the relative ulcer area for each individual patient over time (9 + 4 = 13 weeks) standardized to an initial area of 1"
⁶ Results for 13 weeks: -151 sqcm (wIRA + VIS) vs. -73 sqcm (VIS), no further information.

Tabelle 157: GRADE Evidenzprofil wIRA 2

Author(s): Bland L, Barras J. Die wassergefilterte Infrarot-A-Hyperthermie zur Behandlung venöser Ulcera. Hefte Wundbehand. 2001;5:41
Date: 2012-01-15
Question: Should water-filtered infrared A (wIRA) + visible light + standard care vs standard care be used for venous leg ulcers?
Settings:
Bibliography: Hoffmann G, Hartel M, Mercer JB. Wärme für Wunden - Wassergefiltertes Infrarot A (wIRA) für die Wundheilung. Dtsch Ärzteblatt 2012 (zur Publikation eingereicht)

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Water-filtered infrared A (wIRA) + visible light + standard care	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete wound healing (follow-up 6 weeks)													
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	19/20 (95%)	9/20 (45%)	RR 0.09 (0.01 to 0.64) ³	409 fewer per 1000 (from 162 fewer to 445 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT	

¹ Unclear concealment of allocation. No blinding. 41 patients included, 40 patients reported. No ITT analysis.
² Low number of events and patients.
³ Median time to complete wound closure: 14 days (wIRA), control group 42 days. Paper reports p=0.000005

4.1.13 Wassergefiltertes Infrarot (wIRA) Synthese 2022

Es wurden keine weiteren RCTs identifiziert.

4.1.14 Hyperbare Sauerstofftherapie Synthese 2011

Welchen Effekt hat die hyperbare Sauerstofftherapie auf die Wundheilung im Vergleich zu keiner hyperbaren Sauerstofftherapie? Welchen Effekt hat die hyperbare Sauerstofftherapie im Vergleich mit anderen relevanten Verfahren? Mit welchen Effekten ist in den verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation) zu rechnen?

Freier J., Welslau W.

Tabelle 158: Hyperbare Sauerstofftherapie

Evidenz	<p>3 systematische Übersichtsarbeiten:</p> <p>Hailey et al. 2007 (Hailey et al., 2007)</p> <p>daraus 3 RCTs und 3 Non-RCTs (Controlled Trials) (Baroni et al., 1987, Doctor et al., 1992, Faglia et al., 1996, Zamboni et al., 1997, Kalani et al., 2002, Abidia et al., 2003)</p> <p>Hinchliffe et al. 2008 (Hinchliffe et al., 2008) daraus 1 RCT (Faglia et al., 1996)</p> <p>Kranke et al. 2004 (Kranke und Bennett, 2004) daraus 4 RCTs (Abidia et al., 2003, Doctor et al., 1992, Faglia et al., 1996, Hammarlund und Sundberg, 1994)</p> <p>2 RCTs:</p> <p>Kessler et al. 2003 (Kessler et al., 2003)</p> <p>Löndahl et al. 2010 (Löndahl et al., 2010)</p>
Wirksamkeitsprinzip	<p>Bei der hyperbaren Sauerstofftherapie (hyperbare Oxygenierung, HBO) handelt es sich um eine ergänzende therapeutische Option (adjuvante Behandlung) zu einer multimodalen Therapie. HBO wird definiert als Atmung von 100% Sauerstoff bei erhöhtem Umgebungsdruck zwischen 2,0 und 2,5 bar Gesamtdruck. Hierdurch erhöht sich die Menge des im Plasma physikalisch gelösten Sauerstoffs. Durch Sauerstoffatmung bei 2,0 bis 2,5bar Umgebungsdruck kann eine Erhöhung des arteriellen pO₂ auf > 1500mmHg erreicht werden. Der pO₂ im Gewebe und die O₂-Diffusion im Gewebe steigen proportional zum Anstieg des arteriellen pO₂. Die Hyperoxygenierung im Rahmen der HBO-Therapie soll</p>

ischämiebedingte oder aufgrund anderer Faktoren entstandene Gewebshypoxien revidieren und so pathophysiologische Regelkreise durchbrechen. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen einen Effekt erhöhter Sauerstoff-Partialdrücke auf die Wundheilung über die reine Hypoxiebeseitigung hinaus, wodurch es zu einer signifikant verbesserten Heilung kommt. Es wird vermutet, dass hyperbarer Sauerstoff dabei als spezifischer Signaltransducer wirkt. Im Experiment führt HBO zur Sekretion des Wachstumsfaktors TNF- α , zur Sekretion des für die Angiogenese wichtigen Makrophagen-VEGF (Vascular endothelial growth factor) und zur Hochregulation von wachstumsfaktor-spezifischen Rezeptoren in Fibroblasten. Weiter bewirkt HBO eine dosisabhängige Stimulierung der Fibroblasten-Proliferation und deren Syntheseleistung an extrazellulärer Matrix, wie Hyaluronsäure und Proteoglykane. Daneben wurde eine Induktion von PDGF (platelet derived growthfactor)-Rezeptoren nachgewiesen, eine Verringerung der systemischen inflammatorischen Reaktion sowie die Unterdrückung der bakteriellen Toxinsynthese bei Anaerobierinfektion (Marx und Johnson, 1988, Muth und Mutschler, 2004, Muth et al., 2000).

Die HBO wird in spezialisierten Zentren zur Behandlung von Patient*innen mit diabetischem Fußsyndrom angewandt, wenn diese auf konventionelle Maßnahmen therapierefraktär sind oder durch die Schwere der Erkrankung (ab Wagner-Grad III) die Gefahr einer Amputation der Extremität besteht. Ziel der HBO ist, bei auf sonstige Maßnahmen therapierefraktären Wunden, eine Besserung bis Abheilung, ggf. die Verhinderung einer Amputation oder zumindest Verschiebung der Amputationsebene nach distal.

Anwendungshinweise

Das European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) empfiehlt die HBO nur dann einzusetzen, wenn mittels transkutanem „Sauerstoff-Mapping“ eine pO₂-Erhöhung unter hyperbaren Bedingungen nachweisbar ist (European Committee for Hyperbaric Medicine, 2004).

Nebenwirkungen: Selten können durch die Therapie hyperoxiebedingte zerebrale Krampfanfälle ausgelöst werden. Die Inzidenz wird in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patient*innen und verschiedenen Risikofaktoren in der Literatur mit ca. 0,7:10.000 angegeben (Kindwall, 1994). Bei den darüber hinaus berichteten Nebenwirkungen handelt es sich in der Regel um druckbedingte Affektionen an Mittelohr und Trommelfell (Barotrauma). Diese bedingen oft nur ein Aussetzen der HBO-Therapie für wenige Tage. Die Inzidenz wird in der Literatur mit ca. 1:100 angegeben.

Hintergrundtext:

Für diese Fragestellung konnten drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die insgesamt acht RCTs einschlossen. Zudem wurden noch zwei weitere RCTs eingeschlossen, die für die Fragestellung relevant waren. Die Arbeiten und ihre Ergebnisse werden nachfolgend dargestellt.

Kranke et al. 2004 (Kranke und Bennett, 2004)

Dieses Cochrane Review bewertete Nutzen und Schaden einer adjuvanten HBO-Therapie bei chronischen Ulcera der unteren Extremität. Hierzu wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien mit Patient*innen mit Druckulcera, venösen, arteriellen und diabetischen Ulcera bewertet. Für die Indikation diabetisches Fußsyndrom wurden insgesamt vier Studien identifiziert (Abidia et al., 2003, Doctor et al., 1992, Faglia et al., 1996, Lin et al., 2001). Zudem wurde eine Arbeit zu venösen Ulcera (Hammarlund und Sundberg, 1994) bewertet. Die Daten von drei Studien (Abidia et al., 2003, Doctor et al., 1992, Faglia et al., 1996) mit insgesamt 118 Patient*innen konnten zu einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Sie zeigten eine Verminderung des Risikos für Major-Amputationen bei zusätzlicher Therapie mit HBO im Vergleich zu einer Standardtherapie (RR 0,31 (95% KI 0,13-0,71)). Sensitivitätsanalysen hatten keinen signifikanten Einfluss auf dieses Ergebnis. Die Autor*innen kommen zu dem Fazit, dass die HBO-Therapie bei Patient*innen mit diabetischen Fußulcera das Risiko einer Major-Amputation signifikant vermindert und die Chancen auf vollständige Wundheilung nach einem Jahr möglicherweise verbessern kann.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Risikos für Minor-Amputationen gezeigt werden (RR 2,20 (95% KI 0,65-8,72)). In einer Studie (Abidia et al., 2003) werden Ergebnisse zu unter Behandlung abgeheilten Wunden zu verschiedenen Zeitpunkten berichtet.

In der Studie zu venösen Ulcera (Hammarlund und Sundberg, 1994) zeigte sich nach 18 Wochen Nachbeobachtungszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe eine höhere Anzahl von abgeheilten Ulcera in der Gruppe, die mit HBO behandelt wurde. Das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant (RR 1,31 (95% KI 0,85-2,02)).

Hailey et al. 2007 (Hailey et al., 2007)

Diese systematische Übersichtsarbeit der kanadischen HTA-Behörde zur Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte schloss neben den drei bereits in Kranke et al. 2004

eingeschlossenen RCTs (Abidia et al., 2003, Doctor et al., 1992, Faglia et al., 1996) noch drei weitere, nicht randomisierte, kontrollierte Arbeiten (Baroni et al., 1987, Zamboni et al., 1997, Kalani et al., 2002) ein, die für diese Leitlinie relevant sind.

In einer Meta-Analyse der sechs Arbeiten hinsichtlich der Anzahl von Patient*innen mit geheilten Wunden zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der HBO-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR 1,95 (95% KI 1,55-2,39)). Die Nachbeobachtungszeit schwankte zwischen vier und 36 Monaten und war bei der Hälfte der Studien nicht angegeben.

Hinchliffe et al. 2008 (Hinchliffe et al., 2008)

Die systematische Übersichtsarbeit von Hinchliffe et al. 2008 betrachtete zahlreiche Behandlungen bei diabetischem Fußsyndrom. Bezüglich der HBO-Therapie wurden fünf Arbeiten (Kessler et al., 2003, Abidia et al., 2003, Doctor et al., 1992, Faglia et al., 1996, Zamboni et al., 1997) eingeschlossen. Durch den breiten Fokus der Arbeit ließen sich nur Angaben für einen relevanten Endpunkt, Amputation, entnehmen. Diese basieren auf einer einzigen Studie mit 68 Patient*innen (Faglia et al., 1996). Die Evidenz ist gering (Randomisierung unklar, keine Verblindung, chirurgische Behandlung nach Randomisierung, ungleiche Gruppen zu Studienbeginn). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Anzahl der Patient*innen mit Amputationen (keine weiteren Angaben) nach Behandlung mit HBO im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR 0,26 (95% KI 0,08-0,84)).

Kessler et al. 2003 (Kessler et al., 2003)

Diese randomisierte, kontrollierte Studie wurde mit 28 Menschen mit Diabetes (Typ 1 und 2) mit Ulzerationen nach Wagner-Klassifikation Grad I bis III, Abwesenheit klinischer Zeichen einer Arteriopathie und fehlender Heilungstendenz über mindestens drei Monate durchgeführt. Die Patient*innen der Kontrollgruppe erhielten eine konservative Therapie, die Patient*innen der Studiengruppe zusätzlich eine Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff von 90 Minuten unter 2,5 bar zweimal täglich über zwei Wochen. Ein Patient wurde aufgrund eines Barotraumas aus der Studie genommen.

Die Beobachtungsdauer betrug vier Wochen. In der Studiengruppe konnte eine Reduktion der Ulcusfläche um 42 % ($41,8 \pm 25,5$) innerhalb der ersten 15 Tage beobachtet werden, in der Kontrollgruppe im Durchschnitt nur um 22 % ($21,7 \pm 16,9$) ($p = 0,037$). Allerdings glich sich dieser Unterschied in den folgenden 14 Beobachtungstagen unter weiterer konservativer Therapie an. Die Autor*innen kommen daher zum Schluss, dass die hyperbare Sauerstofftherapie in der Beschleunigung der Heilung chronischer diabetischer Fußulcera

wirksam ist. Aufgrund der beobachteten Angleichung der Ergebnisse in der längeren Betrachtung werden weitere, zeitabhängige Studien empfohlen.

Studiendesign und Studiendurchführung wurden in der GRADE-Systematik mit „moderat“ bewertet. Allerdings ist die Fallzahl klein und hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Gruppen fehlt eine Gegenüberstellung der Studiengruppen nach Wagner-Graden. Aussagen über die Rate vollständiger Heilungen und über den langfristigen Therapieerfolg können nicht getroffen werden.

Löndahl et al. 2010 (Löndahl et al., 2010)

Bei der HODFU-Studie (Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetics with Chronic Foot Ulcers) handelt es sich um eine randomisierte, monozentrische, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte klinische Studie. In dieser Studie wurde die Wundheilung beim DFS unter HBO untersucht. Es fanden über einen Zeitraum von acht Wochen 40 Druckkammerbehandlungen mit 100 % Sauerstoff bzw. Raumluft (Schein-HBO) in Kombination mit einer Standardtherapie ambulant statt. In diese Studie wurden nur Patient*innen eingeschlossen, die Wunden aufwiesen, welche in einem Zeitraum von >3 Monaten nicht verheilt waren. Außerdem wurden nur Patient*innen eingeschlossen, die eine adäquate periphere Perfusion aufwiesen oder nach Ausschöpfung der Revaskularisationsmöglichkeiten. Die Einteilung der Wunde erfolgte nach der Wagner-Klassifikation (Wagner II bis IV). Als Ausschlusskriterium galten gefäßchirurgische Eingriffe in den letzten zwei Monaten, chronische Lungenerkrankungen (COPD) und Alkohol- bzw. Drogenkonsum. Während der ganzen Untersuchung wurden die Patient*innen nach internationalem Standard in einer diabetologischen Schwerpunkteinrichtung behandelt. Die Nachuntersuchungen erfolgten jeweils wöchentlich bis zur zehnten Woche und dann in einem Intervall von drei Monaten bis zu dem Endpunkt nach einem Jahr. Als primärer Endpunkt galt die Kompletter Wundverschluss. Als sekundärer Endpunkt mit Studienende galt eine Major-Amputation oder der Tod der Patient*innen. Anhand der GRADE-Methodik wird die Qualität der Evidenz als „hoch“ bewertet.

In der Intention-to-treat (ITT)-Analyse wurde eine komplette Heilung des Ulcus für mindestens ein Jahr Nachbeobachtungszeit bei 37 Patient*innen erreicht: in der HBO-Gruppe bei 25/48 (52 %) und in der Kontrollgruppe bei 12/42 (29 %) (RR 2,14 (95% KI 1,18-3,88)). Auch nach einem Jahr Nachbeobachtung war die Heilungsrate der lange vorbestehenden chronischen Ulcera in der HBO-Gruppe doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (RR 2,19 (95% KI 1,19-4,01)).

Fazit

Zusammenfassend ist festzustellen, dass alle Studienergebnisse gleichgerichtet sind und positive Effekte der HBO darstellen. Der aussagekräftigste patientenrelevante Endpunkt ist in der Reduktion der Major-Amputationsrate durch die HBO-Therapie zu sehen. Für diesen Endpunkt liegt die höchste Ergebnissicherheit aus der Meta-Analyse zugunsten der HBO-Therapie vor.

Eine beschleunigte Wundheilung ist unter Berücksichtigung der oben angeführten erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patient*innen mit diabetischem Fußsyndrom ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Auch diesbezüglich sind die Ergebnisse der HBO positiv, jedoch von geringerer Validität, da in den Studien nicht immer die vollständige Wundheilung als Endpunkt gewählt wurde.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Mehrzahl der in den Studien behandelten Patient*innen entweder höhere Wundschweregrade (Wagner Grad > I) oder komplizierte Heilungsverläufe (Infektionszeichen, fehlende Heilungstendenz innerhalb von 30 Tagen) aufwiesen. Die Behandlung in der als aussagekräftigste identifizierten Studie von Löndahl et al. 2010 (Löndahl et al., 2010) erfolgte zudem nach einem interdisziplinären Behandlungskonzept unter Einschluss konservativer und invasiver Diagnose- und Therapieverfahren.

Nach GRADE werden die meisten berücksichtigten Studien hinsichtlich der Studienqualität (quality) als „moderate“ bewertet, eine Studie mit „high“ (Löndahl et al., 2010) .

Insgesamt führt die vorliegende Datenlage zur Leitlinien-Empfehlung, die Hyperbare Sauerstofftherapie sollte bei Patient*innen mit diabetischem Fußsyndrom nach Ausschöpfen von Revaskularisationsmaßnahmen bei amputationsbedrohter Extremität als zusätzliche Therapieoption verwendet werden. Die Stärke dieser einstimmig konsentierten Empfehlung entspricht der Qualität der vorliegenden Daten.

Tabelle 159: GRADE Evidenzprofil HBO 1

Author(s): Abidia A, Laden G, Kuhan G, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a doubleblind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 513–518. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *Journal of Postgraduate Medicine* 1992;38(3):112–4. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19(12):1338–43.
Date: 2010-07-05
Question: Should Systemic hyperbaric oxygen vs hyperbaric air be used for patients with diabetic ulcers?
Settings:
Bibliography: Kranke P, Bennett MH, Debus SE, Roedel-Wiedmann I, Schnabel A. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004123. DOI: 10.1002/14651858.CD004123.pub2.

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							Systemic hyperbaric oxygen	hyperbaric air	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of ulcers healed at end of treatment (follow-up 6 weeks)												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/8 (62.5%)	1/8 (12.5%)	RR 5.00 (1.07 to 29.94) ³	500 more per 1000 (from 9 more to 3618 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)		
reduction in ulcer area (follow-up 6 weeks; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	8	6	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ⁴	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Number of ulcers healed at 6 months												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/8 (62.5%)	2/8 (25%)	RR 2.5 (0.78 to 8.9) ³	375 more per 1000 (from 55 fewer to 1975 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		
Number of ulcers healed at 1 year												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/8 (62.5%)	0/8 (0%)	RR 0 (1.85 to 0) ⁵	0 fewer per 1000 (from 0 more to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 more to 0 fewer)		
Major amputations (follow-up 1 years⁶)												
3	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6/60 (10%)	19/58 (32.8%)	RR 0.31 (0.13 to 0.71)	226 fewer per 1000 (from 95 fewer to 285 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
Minor amputations (follow-up 1 years⁸)												
2	randomised trials	serious ⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/24 (20.8%)	2/24 (8.3%)	RR 2.20 (0.65 to 8.72)	100 more per 1000 (from 29 fewer to 643 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		

¹ Abidia et al. 2003. Study design was rated 9/9. Allocation concealment adequate.
² Large CI.
³ RR and CIs not reported, incorrect in Kranke 2004, calculated separately.
⁴ Median decrease of wound the wound areas, at 6 week follow up, in the intervention group was 100% compared with 52 % in the control group (p=0.027, Mann-Whitney).
⁵ RR: Inf. (1.85, Inf.) RR and CIs not reported, incorrect in Kranke 2004, calculated separately.
⁶ 3 trials reported this outcome at final follow-up (Doctor 1992 (at discharge); Faglia 1996 (7 weeks); Abidia 2003 (1 year)).
⁷ Abidia et al. 2003. Study design was rated 9/9. Allocation concealment adequate. Doctor 1992 and Faglia 1996, appear to be unblinded.
⁸ at final follow-up (Doctor 1992 (at discharge); Abidia 2003 (1 year)).
⁹ Abidia et al. 2003. Study design was rated 9/9. Allocation concealment adequate. Doctor 1992 appears to be unblinded.

Tabelle 160: GRADE Evidenzprofil HBO 2

Author(s): Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1994;93(4):829–33.
Date: 2010-07-14
Question: Should HBOT at 2.5 ATA for 90mins on 30 occasions over 6 weeks vs air breathing sham be used for venous ulcers?
Settings:
Bibliography: Kranke P, Bennett MH, Debus SE, Roeckl-Wiedmann I, Schnabel A. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004123. DOI: 10.1002/14651858.CD004123.pub2.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							HBOT at 2.5 ATA for 90mins on 30 occasions over 6 weeks	air breathing sham	Relative (95% CI)	Absolute		
Ulcers healed (follow-up 18 weeks)												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	8/8 (100%)	6/8 (75%)	RR 1.31 (0.85 to 2.02)	232 more per 1000 (from 112 fewer to 765 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		
Wound size reduction at end of treatment (follow-up 6 weeks; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	8	8	-	MD 33.00 higher (18.97 to 47.03 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ states: patients, treating physician and outcome assessor were blinded.
² Wide CI.

Tabelle 161: GRADE Evidenzprofil HBO 3

Author(s): Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992;38(3):112-4, 111. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19(12):1338-43. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25(6):513-8. Baroni G, Porro T, Faglia E, Pizzi G, Mastropasqua A, Oriani G, et al. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care* 1987;10(1):81-6. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, Pfeifer MA. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea Hyperb Med* 1997;24(3):175-9. Kalani M, Jörneskog G, Naderi N, Lind F, Bismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complicat* 2002;16(2):153-8.
Date: 2010-04-28

Question: Should hyperbaric oxygen therapy vs standard care alone be used for diabetic foot ulcer?¹

Settings:

Bibliography: Hailey D, Jacobs P, Perry DC, Chuck A, Morrison A, Boudreau R. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcer: An Economic Analysis [Technology report no 75]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							hyperbaric oxygen therapy	standard care alone	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of patients with healed wounds (follow-up 4.36 months²)												
6	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	80/96 (83.3%)	38/89 (42.7%)	RR 1.95 (1.55 to 2.39)	406 more per 1000 (from 235 more to 593 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)		

¹ A range of cost-effectiveness data and a decision model is presented in the report but not included here. Economic analysis is also provided in Medical Advisory Secretariat. Hyperbaric oxygen therapy for non-healing ulcers in diabetes mellitus: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2005; 5 (11)

² Unclear in 3/6 trials

³ 7 trials included: 3 rcts, 3 non-rcts. Quality: 2x good, 3x fair, 1x poor to fair

Tabelle 162: GRADE Evidenzprofil HBO 4

Author(s): Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1338–1343.
Date: 2010-07-06
Question: Should Systemic hyperbaric oxygen therapy (2.5 ATA, 90 min daily until healing or amputation) vs standard care be used for diabetic ulcers (Wagner grade 2-4)?
Settings:
Bibliography: Hinchliffe R.J., Valk G. D., Apelqvist J., Armstrong, D. G., Bakker, K. Game, F. L., Hartemann-Heurtier, A., L'ondahl, M., Price, P. E., van Houtum, W. H. Jeffcoate, W. J. 2008, A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(Suppl 1): S119–S144.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Systemic hyperbaric oxygen therapy (2.5 ATA, 90 min daily until healing or amputation)	standard care	Relative (95% CI)	Absolute		
Amputation												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none	3/35 (8.6%)	11/33 (33.3%) 0%	RR 0.26 (0.08 to 0.84) ³	247 fewer per 1000 (from 53 fewer to 307 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Study quality 5/9. Randomization process unclear. Not blinded. High frequency of vascular surgery after randomization. Mean age in the intervention group 61.7 years versus 65.6 years in the control group.

² Time to healing not reported

³ These results were not reported in the systematic review but were extracted from the abstract. The systematic review states: 30% fewer major amputations in Wagner grade 4 patients (p<0.016)

Tabelle 163: GRADE Evidenzprofil HBO 5

Author(s):
Date: 2010-07-05
Question: Should hyperbaric oxygen vs standard care be used for neuropathic ulcers (Wagner grade 1-3)?
Settings:
Bibliography: Kessler L, Bilbault P, Ortega F, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003; 26:2378–2382.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							hyperbaric oxygen	standard care	Relative (95% CI)	Absolute		
reduction in ulcer area - 4 weeks (follow-up 4 weeks; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	15	13	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ¹	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Number of ulcers healed (follow-up 4 weeks)												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	2/15 (13.3%) 0%	0/13 (0%) 0%	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ 62% reduction for HBOT group compared with 55% reduction (NS).

² Low numbers of events

Tabelle 164: GRADE Evidenzprofil HBO 6

Author(s):

Date: 2010-12-03

Question: Should hyperbaric oxygen therapy vs hyperbaric air be used for healing of chronic foot ulcers in diabetic patients?

Settings: clinic

Bibliography: LONDAHL M et al. 2010. Hyperbaric Oxygen Therapy Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Patients With Diabetes. Diabetes Care 33:998–1003.

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							hyperbaric oxygen therapy	hyperbaric air	Relative (95% CI)	Absolute		
complete healing of index ulcer (follow-up 1 years¹; complete epithelial regeneration)												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	22/38 (57.9%)	10/37 (27%)	RR 2.14 (1.18 to 3.88)	308 more per 1000 (from 49 more to 778 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)		
complete healing of index ulcer (follow-up 1 years; complete epithelial regeneration)												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	25/48 (52.1%)	12/42 (28.6%)	RR 2.19 (1.19 to 4.01)	340 more per 1000 (from 54 more to 860 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)		

¹ a sub analysis of the 1 yr ITT analysis of patients completing >35 HBOT sessions

4.1.15 Hyperbare Sauerstofftherapie Synthese 2022

Zu HBO wurde der Abschlussbericht des IQWiG aus dem Jahr 2016 (letzte Suche 2015) (IQWiG, 2016) und ein aktualisiertes CSR aus dem Jahr 2015 (Kranke et al., 2015) herangezogen. In beiden Systematic Reviews wurde HBO bei DFU untersucht. Ein HTA aus dem Jahr 2016 (Health Quality Ontario, 2017) und eine gut berichtete systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2019 (Suche 2018) enthielten keine weiteren RCTs. Ein weiteres aktuelles SR (Brouwer et al., 2020) konzentrierte sich auf HBO bei DFU+PAVK. Ein weiteres SR der Gruppe untersuchte HBO bei DFU ohne PAVK (Lalieu et al., 2020). Die Literaturrecherche zur Leitlinie führte zu vier weiteren RCTs (Santema et al., 2018, Chen et al., 2017, Salama et al., 2019, Nik Hisamuddin et al., 2019). Ein SR (Zhang et al., 2022) mit inkludierten chinesischen RCTs zu DFU wurde wegen Fehlern und Berichtsqualität nicht verwendet.

UCV: Es wurden keine weiteren RCTs identifiziert.

DFU: Eine Meta-Analyse aller für den Endpunkt „Wundverschluss“ identifizierten RCTs führte im IQWiG-Bericht zu einer sehr hohen Heterogenität. Nach Ausschluss einer RCT mit Extremwerten (Duzgun 2008 in IQWiG 2016) wurden im IQWiG-Bericht 6 RCTs (n=312 TN) in einer Sensitivitäts-Meta-Analyse zum Endpunkt „Wundverschluss“ gepoolt. Hierbei zeigt sich eine Überlegenheit der HBO-Therapie (OR 1,95 (KI 95% 1,09-3,49)) im Vergleich zur Standardwundversorgung (IQWiG, 2016). Eine weitere Sensitivitätsanalyse führte zu einem nicht signifikanten Ergebnis. Lediglich zwei der Studien wurden mit einer höheren Qualität bewertet (Fedorko et al., 2016, Löndahl et al., 2010), zeigen jedoch diskrepante Effekte. Im IQWiG-Bericht wird schlussgefolgert, dass sich aufgrund dieser unsicheren Beleglage lediglich „ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der zusätzlichen HBO im Vergleich zu einer Standardwundversorgung“ ergibt (IQWiG, 2016). In Bezug auf die Majoramputation und Minoramputation wurde wiederum wegen Heterogenität keine Meta-Analyse durchgeführt. Für die Autor*innen ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der HBO zur Vermeidung von Major- bzw. Minoramputationen. Hinsichtlich unerwünschter Effekte (Barotrauma, Hypoglykämie und fehlender Druckausgleich der Ohren), Lebensqualität und Krankenhausliegedauer zeigte sich kein Unterschied zwischen HBO und Sham-Therapie (IQWiG, 2016). Im IQWiG-Bericht wurde nicht im Hinblick auf kurz- und langwirksame Ergebnisse unterschieden, wohl aber im aktualisierten CSR (Kranke et al., 2015). Nach 6 Wochen Behandlung zeigte sich hier in der PP-Analyse ein Vorteil für die HBO-Therapie in Bezug auf die Wundheilung (RR 2,35 (KI 95% 1,19-4,62)), was sich jedoch in einer ITT- bzw.

Worst Case-Analyse (missing data=nicht abgeheilt) (RR 0,84 (KI 95% 0,51-1,37)) nicht bestätigte. Nach einem Jahr Beobachtungszeit zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (n=212) (RR 9,53 (KI 95% 0,44-207,76), moderate Qualität der Evidenz) (Kranke et al., 2015) (keine GRADE-Tabellen angelegt, Bewertung aus Kranke et al. 2015). Die Ergebnisse zu den anderen Endpunkten sind vergleichbar zum IQWiG-Bericht. Im Hinblick auf Majoramputationen zeigt sich im Cochrane Review kein Unterschied (RR 0,36 (KI 95% 0,11-1,18)) (Kranke et al., 2015).

Die kleine RCT von Chen (Chen et al., 2017) (n=40 TN) weist ein hohes Risk of Bias auf (keine Verblindung, unklare Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf relevante Baselinevariablen). Die Länge der Beobachtungszeit ist unklar und die Definition einer abgeheilten Wunde ist widersprüchlich. Zwei Wochen nach der letzten HBO (20 Behandlungen) waren 5/22 in der Interventionsgruppe und 1/20 in der Kontrollgruppe abgeheilt. In beiden Gruppen erhielten die TN Hauttransplantationen (IG: 4/22; KG: 2/22). Auf eine Darstellung in GRADE wurde mangels verwendbarer Daten verzichtet.

Eine weitere RCT (Santema et al., 2018) schloss 120 ischämische DFUs ein. Alle TN unterzogen sich einer offenen oder endovaskulären Revaskularisation nach Randomisierung. Die RCT weist ein moderates Risk of Bias auf. Die Randomisierung und Zuteilung erfolgte adäquat, die Auswertung der Wundheilung verblindet (nicht jedoch die Therapie und die Entscheidung zur Amputation). Die HBO-Therapie wurde mit Standardwundtherapie allein verglichen. In der ITT-Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Abheilung der Wunde nach 12 Monaten (RR 0,94 (KI 95% 0,66-1,33)) oder dem Erhalt der Gliedmaßen (RR 0,54 (KI 95% 0,23-1,26)) (definiert als „freedom from major amputation“).

Eine 2019 publizierte RCT von (Salama et al., 2019) schloss 30 Personen mit Wagner II und III ein. Die RCT aus Ägypten berichtet einen sig. pos. Effekt in Bezug auf den Endpunkt „Kompletter Wundverschluss“ nach 8 Wochen (ITT) weist aber ein hohes Risk of Bias auf (keine Verblindung, unklare Randomisierung, unklare Unterschiede in Baselinedaten).

Eine Aufnahme der RCTs (Santema et al., 2018, Salama et al., 2019) in die Meta-Analyse des IQWiG bestätigt den positiven Effekt in Bezug auf den Endpunkt Kompletter Wundverschluss (RR 1,45 (KI 95% 1,05-2,00)) random effects; (RR 1,42 (KI 95% 1,11-1,82)) fixed effects, ändert jedoch an der Ergebnissicherheit nichts (niedrige Qualität der Evidenz) (siehe Abbildung 20). Die Funnel Plot zu dieser Meta-Analyse weist zudem eine Asymmetrie auf (siehe Abbildung 21) und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Studien mit weniger vorteilhaftem Ergebnis nicht publiziert wurden.

Eine weitere RCT aus Malaysia (Nik Hisamuddin et al., 2019) weist ein hohes Risk of Bias auf (unklare Randomisierung, fehlende Verblindung). Hier wird die Wundheilung jedoch als >30% Flächenreduktion (Erfassung unklar) definiert. Nik Hisamuddin et al. berichten von einer statistisch signifikanten Verbesserung in diesem Endpunkt (adjustiert für Baselinefläche), bei sehr weitem Konfidenzintervall OR 43,96 (KI 95% 7,18-268,97)). Die RCT konnte nicht für die Meta-Analyse verwendet werden.

In einem 2020 publizierten SR (Brouwer et al., 2020) wurden RCTs, die Personen mit DFU und PAVK untersuchten, in eine Meta-Analyse eingeschlossen. Hier war die RCT von Santema (2018) zusammen mit zwei weiteren älteren RCTs zu DFU und PAVK inkludiert. Es zeigte sich ein Vorteil für die HBO hinsichtlich Majoramputationen (RD 0,15 (KI 95% 0,25-0,06)), was einer NNT von 7 entspricht. Allerdings wurden in diese Meta-Analyse zwei nicht randomisierte Studien mit hohem Risk of Bias mit Tendenz zu positiverem Ergebnis eingeschlossen. Die weiteren Meta-Analysen zu Minoramputationen und Heilungszeit zeigen keinen Unterschied, zum Teil jedoch ein erhebliches Risk of Bias. Auch hier wurde bei den Minoramputationen und bei Wundheilung eine hohe statistische Heterogenität festgestellt (Brouwer et al., 2020). Auf eine Aufnahme der Meta-Analyse in GRADE wurde verzichtet, da durch eine Meta-Analyse der RCTs von Santema (2018) und Abidia (2003) keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Qualität der Evidenz zu erwarten sind. Die Gruppe führte ein weiteres SR zu DFU ohne PAVK durch (Lalieu et al., 2020), welches keine weiteren RCTs enthält. Eine Meta-Analyse zu Wundverschluss oder Amputation wurde aufgrund hoher Heterogenität nicht durchgeführt. Das SR berichtet somit nur die Ergebnisse bekannter Primärstudien und liefert keine neuen Erkenntnisse. Auf eine AMSTAR-Bewertung wurde verzichtet. Ein weiteres Systematic Review (Zhang et al., 2022) schloss einige kleine chinesische Studien ein, die keinen Unterschied in der Wundheilung zeigten. Die Meta-Analyse konnte aber nicht verwendet werden, da die Autor*innen Studien (z.B. Londahl Studie) doppelt einschlossen. Das Review wurde ausgeschlossen, da auch die Berichtsqualität der chinesischen Studien nicht ausreichend war.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es zwar nach wie vor Anhaltspunkte für positive Effekte der HBO gibt, die Qualität der Evidenz jedoch überwiegend niedrig ist (siehe Tabelle 165).

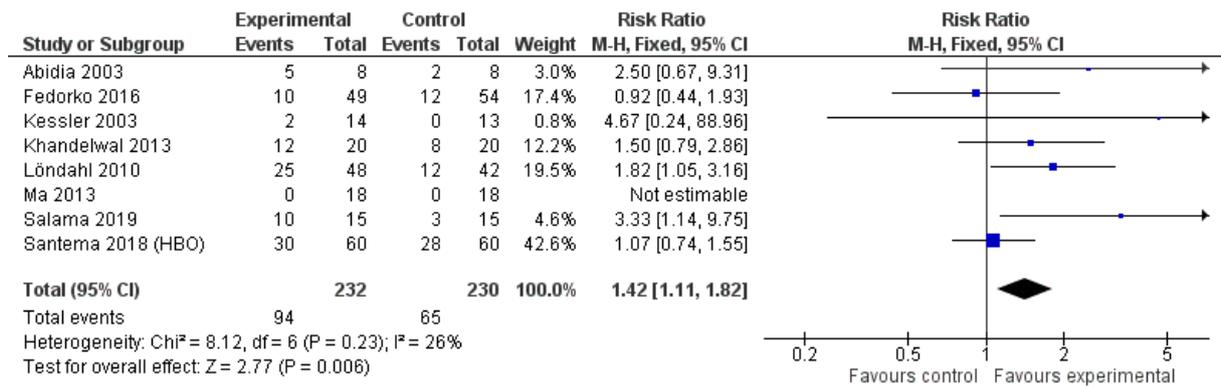


Abbildung 20: Endpunkt Kompletter Wundverschluss nach 12 Monaten (IGWIG MA ergänzt um Santema 2018 & Salama 2019)

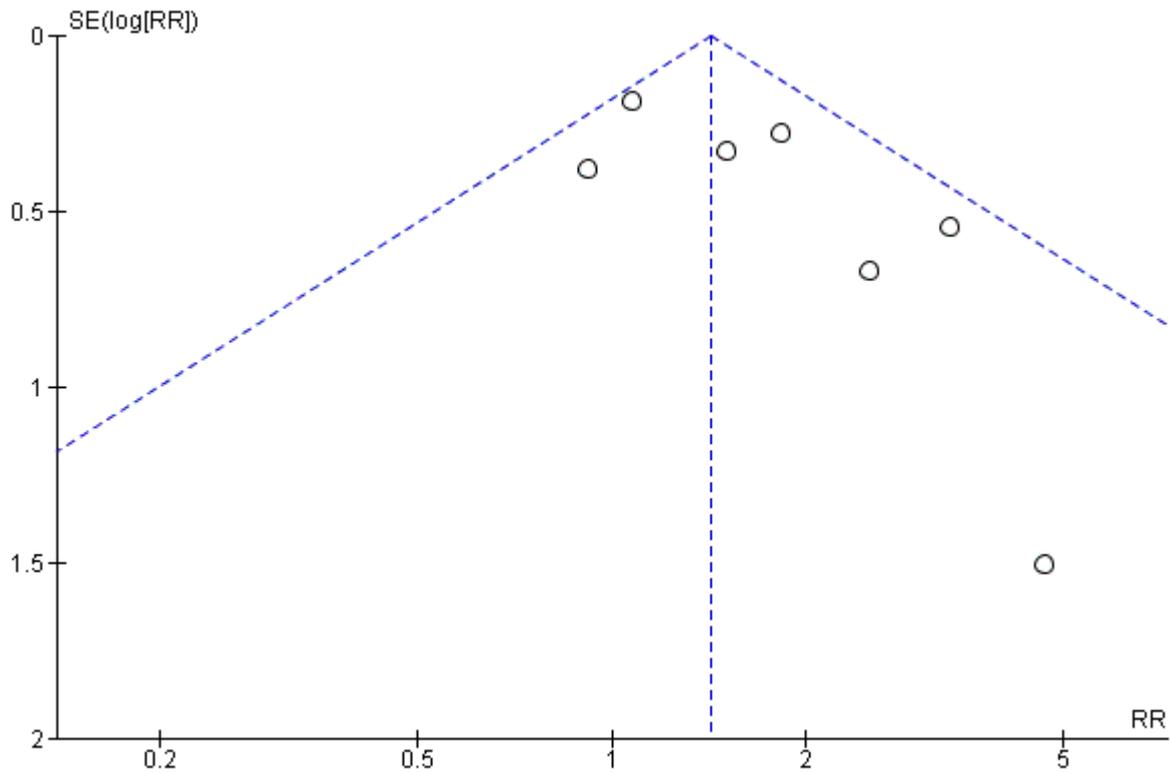


Abbildung 21: Funnel Plot zu Meta-Analyse zu HBO bei Wundverschluss

Tabelle 165: HBO mit Standardwundtherapie vs. Standardwundtherapie bei ischämischen DFU

Bibliographie: SR: IQWIG (2016) Ergänzte MA unter Einschluss der RCT: Santema et al. (2018), Salama et al. (2019)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studien design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	HBO+ Standardwundtherapie	Standardwundtherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss

6 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend ^c	schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	keine			OR 1.95 (1.09 bis 3.49)	2 weniger pro 1.000 (von 3 bis 1 weniger)	⊕⊕○ ○ NIEDRIG	KRITISCH
----------------	---------------------------------	----------------------------	----------------------------------	----------------------------	---------------------	-------	--	--	-------------------------	---	---------------------	----------

Majoramputation

7 ^e	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	IQWIG: "Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Majoramputation ein nicht gerichtetes Ergebnis und somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen."				⊕⊕○ ○ NIEDRIG	KRITISCH
5 ^l	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^m	keine	9/159 (5.66%)	37/153 (24.18%)	CSR Krankere: RR 0,36 (KI 0,11 bis 1,18) (Krankere et al., 2015)	158 weniger pro 1.000 (von 220 bis 44 mehr)	Major Amputationen (moderate) ⊕⊕⊕ ○ MODERAT	

Kompletter Wundverschluss (IQWIG MA ergänzt um Santema 2019, Salama 2019)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studien design	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	HBO+ Standardwundtherapie	Standardwundtherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		
8 ^g	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^h	nicht schwerwiegend ⁱ	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	starker Verdacht auf Publikationsbias ^j	94/232 (40.5%)	65/230 (28.3%)	RR 1.4 5 (1.0 bis 2.0) ^k	127 mehr pro 1.000 (von 14 mehr bis 283 mehr)	⊕⊕○ ○ NIEDRIG	KRITISCH

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko

- a. IQWiG 2016 (Inkludiert Abidia 2003; Fedorko 2016; Kessler 2003; Khandelwal 2013; Löhndal 2010; Ma 2013 in IQWiG 2016) Meta-Analyse, n = 312
- b. nur zwei der RCTs haben laut IQWiG Einschätzung eine hohe Ergebnisqualität. Ansonsten Probleme mit Verblindung und unklar berichtete Rand. und Zuteilung
- c. I2 7
- d. Eine RCT untersuchte HBO im Vergleich mit antisept. Therapie. Nach Ausschluss dieser RCT aus der Meta-Analyse kein stat. sig. Gesamtschätzer. Auch unter Einschluss einer Studie mit extremen Werten kein stat. sig. Gesamtschätzer. (IQWiG Bericht)
- e. IQWiG 2016 (inkludiert Abidia 2003; Duzgun 2016; Doctor 1992; Faglia 1996; Fedorko 2016; Löhndal 2010; Ma 2013), n=445
- f. wegen I²=54,7 % von MA abgesehen
- g. Abidia 2003; Fedorko 2016; Kessler 2003; Khandelwal 2013; Löhndal 2010; Ma 2013, Santema 2018, Salama 2019
- h. 4 von 8 RCTs sind qualitativ ok in Bezug auf Rand, Zuteilung, Verblindung
- i. I²=26%
- j. Funnel Plot Asymmetrie.
- k. rand effects model
- l. Abidia 2003, Duzgun 2008, Faglia 1996a, Londahl 2010, Doctor 1992 alle in Kranke et al. 2015
- m. small sample size

4.1.16 Ultraschall Synthese 2011

*Fragestellung: Bei Patient*innen mit chronischen Wunden: Welche Effekte hat eine Wundbehandlung mit Ultraschall versus keine Wundbehandlung mit Ultraschall bzw. im Vergleich mit anderen relevanten Wundbehandlungsverfahren? Was sind die Effekte in verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation)?*

Wolff R., Bunse J., Gregor S.

<p>Evidenz</p>	<p>1 Systematische Übersichtsarbeit von Cullum et al. 2010 (Cullum et al., 2010)</p> <p>daraus 7 RCTs (Eriksson et al., 1991, Franek et al., 2004, Lundeberg et al., 1990, Peschen et al., 1997, Mohr et al., 1993, Callam, 1992, Callam et al., 1986, Callam et al., 1987)</p> <p>RCT Kavros et al. 2007 (Kavros et al., 2007)</p> <p>RCT Herberger et al. 2011 (Herberger et al., 2011)</p> <p>1 RCT Watson et al. 2011 (Watson et al., 2011b, Watson et al., 2011a)</p>
<p>Wirksamkeitsprinzip</p>	<p>Mechanisches Wundreinigungsverfahren. Ultraschall kommt zur Anwendung, um avitale Zellen, Fibrinbeläge und sonstige Verunreinigungen zu lösen und mit Hilfe einer Spüllösung (i. d. R. Ringerlösung oder isotone Kochsalzlösung) aus der Wunde herauszuwaschen. Vitales Gewebe (Granulationsgewebe) wird durch dieses Verfahren nicht beschädigt.</p> <p>Zudem sollen auch thermische und nicht-thermische Effekte einen Einfluss auf die Wunde haben. Der thermische Effekt der Anwendung bewirkt einen Temperaturanstieg auf rund 40°C. Dies könnte den Blutfluss erhöhen und zudem zu einer pro-inflammatorischen Antwort führen (Al-Kurdi et al., 2008).</p> <p>Nicht-thermische Effekte sollen durch Kavitation zu Änderungen von Strömungen und in der Verteilung von Gasen führen, welche letztlich einen Einfluss auf die zelluläre Aktivität haben könnten (Watson et al., 2011b, Watson et al., 2011a). In- vitro-Studien haben gezeigt, dass dadurch verschiedene Mechanismen angestoßen werden, die einen Einfluss auf die Heilung von Gewebe haben könnten: gesteigerte enzymatische Fibrinolyse, gesteigerte Proteinsynthese, beschleunigtes Zellwachstum, Freisetzung von Substanzen, Anregung inflammatorischer Zellen und eine verbesserte Angiogenese. Inwieweit diese Wirkmechanismen auch in vivo eine Rolle spielen ist ungeklärt (Al-Kurdi et al., 2008).</p>

Anwendungs- hinweise	Es sollte für ausreichenden Spritzschutz gesorgt werden. Das Medizinproduktegesetz ist zu beachten.
---------------------------------	---

Hintergrundtext:

Der Cochrane Review von Cullum et al. 2010 (Al-Kurdi et al., 2008) hat acht RCTs eingeschlossen. Daten aus sieben dieser RCTs (Callam et al., 1987, Weichenthal et al., 1997, Franek et al., 2004, Lundeberg et al., 1990, Peschen et al., 1997, Eriksson et al., 1991) konnten für diese Leitlinie verwendet werden. Fünf dieser Arbeiten untersuchten die Wirksamkeit von hochfrequentem Ultraschall während die anderen beiden Studien niederfrequenten Ultraschall betrachteten.

Für die in der systematischen Übersichtsarbeit von Hinchliffe et al. 2008 (Hinchliffe et al., 2008) eingeschlossene Arbeit wurden nur unzureichende Angaben bezüglich der Patient*innenzahlen in den jeweiligen Gruppen gemacht und es wird kein Effektschätzer angegeben, sodass hier nicht näher darauf eingegangen wird.

Die Ergebnisse von drei RCTs, die nicht in den zuvor genannten systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossen wurden, werden ergänzend dargestellt (Herberger et al., 2011, Kavros et al., 2007, Watson et al., 2011b, Watson et al., 2011a).

Hochfrequente Ultraschallbehandlung

In einer Meta-Analyse (Cullum et al., 2010) wurden fünf Studien, die hochfrequenten Ultraschall (1 MHz) verwendeten, hinsichtlich der Anzahl von geheilten venösen Beinulcera verglichen (Taradaj et al., 2008, Dolibog et al., 2008, Callam et al., 1986, Lundeberg et al., 1990, Eriksson et al., 1991). Nach sieben bis acht Wochen Nachbeobachtungszeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil der Ultraschallbehandlung im Vergleich zur Scheinbehandlung oder zur normalen Behandlung (RR 0,86, 95 %-KI 0,73 bis 1,01). Die Studien berichteten lediglich kleine Fallzahlen, nicht in allen war die Randomisierung bzw. verdeckte Zuordnung klar und die Ergebnisse von etlichen eingeschlossenen Patient*innen wurde nicht berichtet, sodass die Qualität der Evidenz insgesamt sehr gering ist.

Bei der Arbeit von Watson et al. 2011 handelt es sich um eine hochwertige RCT, in die 337 Patient*innen mit venösen Ulcera eingeschlossen wurden (Watson et al., 2011b, Watson et al., 2011a). Die Qualität der Evidenz ist für den primären Endpunkt (Zeit bis zur kompletten

Wundheilung) hoch, während für die weiteren berichteten Endpunkte durch die geringe Anzahl eingeschlossener Patient*innen und Ereignisse eine moderate Evidenzqualität vorliegt. Die Ergebnisse zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen hochfrequentem Ultraschall (1MHz, 0,5W/cm²) im Vergleich zur Standardbehandlung hinsichtlich der Zeit bis zur kompletten Wundheilung sowie (schweren) unerwünschten Nebenwirkungen.

Niederfrequente Ultraschallbehandlung

Zwei Studien berichteten über die Anzahl chronischer venöser Ulzerationen nach acht bis zwölf Wochen niederfrequenter Ultraschalltherapie (30 kHz) im Vergleich zur Schein- oder normalen Behandlung (Peschen et al., 1997, Weichenthal et al., 1997). Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,91 (95 %KI 0,80-1,03)). Insgesamt ist hier von einer niedrigen Qualität der Evidenz auszugehen, da Probleme in der Erstellung und Geheimhaltung der Randomisierung bestanden, sowie nur eine geringe Anzahl von Ereignissen berichten wurden.

Die randomisierte, kontrollierte Studie von Kavros et al. 2007 (Kavros et al., 2007) zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von niederfrequenter Ultraschallbehandlung (40 KHz, 0,1 bis 0,8 W/cm²) bei der Behandlung von chronischen Wunden aufgrund Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten im Vergleich zur Standardbehandlung (RR 2,20 (95 %KI 1,28-3,86)). Durch schwere methodische Mängel (unklare Randomisierungssequenz, verdeckte Zuordnung sowie Vergleichbarkeit der Gruppen zum Studienbeginn unklar, keine Verblindung) sowie die geringe Anzahl von Ereignissen ist die Qualität der Evidenz sehr niedrig.

Eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie untersuchte niederfrequente Ultraschallbehandlung (keine genauen Angaben berichtet) von Patient*innen mit gefäßbedingten Unterschenkelulcera im Vergleich zum chirurgischen Débridement (Herberger et al., 2011). Die Studie, die 67 Patient*innen einschloss, zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Schmerzen während der Behandlung (SMD 0,31 (95% KI -1,7-0,79)), patientenrelevanten Nutzen (mittels „Patient Benefit Index“ erhoben, SMD 0,09 (95% KI -0,4-0,59) und unerwünschten Nebenwirkungen (RR 4,86 (95 % KI 0,24-97,51)). Auch die Endpunkte „globaler Wund-Score“ (quantitative Abschätzung von Nekrosemenge, Fibrin, Granulationsgewebe und Epithelisation) und patientenbezogene Vorteile sowie sekundäre Studienziele (z. B. klinische Verträglichkeit, Lebensqualität) zeigen im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Es werden bei beiden Gruppen signifikante Verbesserungen des Wundstatus angegeben (Fibrinreduktion $p = <0.001$, Granulation $p = <0.001$,

Nekrosenreduktion $p = < 0,001$). Zwischen den beiden Gruppen konnte kein Unterschied gezeigt werden. Angaben für die für diese Leitlinie relevanten Endpunkte „vollständige Wundheilung“ und „Verkleinerung der Wundfläche“ ließen sich der Arbeit nicht entnehmen. Für alle betrachteten Endpunkte ist die Qualität der Evidenz sehr niedrig, da es Hinweise auf eine unzureichende Randomisierung gibt und nur wenige Patient*innen eingeschlossen wurden.

Fazit

Weder für hoch- noch für niederfrequenten Ultraschall zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Behandlung von venösen Ulcera. Die eingeschlossenen Studien wiesen jedoch mit einer Ausnahme nur eine niedrige oder sehr niedrige Qualität der Evidenz auf. Die einzige hochwertige Studie zeigte jedoch ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied (Watson et al., 2011b, Watson et al., 2011a).

Für den niederfrequenten Ultraschall in Behandlung von Patient*innen mit Durchblutungsstörungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (Kavros et al., 2007) hinsichtlich der Endpunkte dieser Leitlinie. Insgesamt lassen sich keine belastbaren Aussagen für Nutzen und Schaden durch Ultraschall ableiten.

Tabelle 166: GRADE Evidenzprofil Ultraschall 1

Author(s): Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV, Prescott RJ. A controlled trial of weekly ultrasound therapy in chronic leg ulceration. *The Lancet* 1987;8552:204–6. Dolibog P, Franek A, Taradaj J, Blaszczyk E, Cierpka L. Efficiency of therapeutic ultrasound for healing venous leg ulcers in surgical treated patients. *Wounds* 2008;20(12): 334–40. Eriksson SV, Lundeberg T, Malm M. A placebo controlled trial of ultrasound therapy in chronic leg ulceration. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine* 1991;23: 211–3. Lundeberg T, Nordstrom F, Brodda-Jansen G, Eriksson SV, Kjartansson J, Samuelson UE. Pulsed ultrasound does not improve healing of venous ulcers. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine* 1990;22:195–7. Taradaj J, Franek A, Brzezinska-Wcislo L, Cierpka L, Dolibog P, Chmielewska D, et al. The use of therapeutic ultrasound in venous leg ulcers: a randomized, controlled clinical trial. *Phlebology* 2008;23(4):178–83.

Date: 2012-01-09

Question: Should high-frequency ultrasound therapy vs placebo or standard treatment be used for venous leg ulcers?¹

Settings:

Bibliography: Cullum N, Al-Kurdi D, Bell-Syer SEM. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD001180. DOI: 10.1002/14651858.CD001180.pub3.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	High-frequency ultrasound therapy	Placebo or standard treatment	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of ulcers healed (follow-up 7-8 weeks)												
5	randomised trials	very serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	56/144 (38.9%)	42/146 (28.8%)	RR 0.86 (0.73 to 1.01)	40 fewer per 1000 (from 78 fewer to 3 more)	⊖○○○ VERY LOW	IMPORTANT

¹ Callam 1987: pulsed 1 MHz, 0.5 W/cm², 1 minute per probe head; Dolibog 2008: pulsed 1 MHz, 0.5 W/cm², via water bath; Eriksson 1991: 1 MHz, 1.0 W/cm² US for 10 minutes; Lundeberg 1990: pulsed 1 MHz, 0.5 W/cm² for 10 minutes, Taradaj 2008: pulsed 1 MHz, 0.5 W/cm², via water bath

² Adequate sequence generation: 3 unclear. Allocation concealment: 4 unclear. Blinding: 3 no, 2 unclear. Results of 55 patients not reported (losses).

³ Small number of patients and events.

Tabelle 167: GRADE Evidenzprofil Ultraschall 2

Author(s):

Date: 2012-01-09

Question: Should low dose, high frequency ultrasound vs standard care be used for venous leg ulcers?¹

Settings:

Bibliography: Watson JM, Kang'ombe AR, Soares MO, Chuang LH, Worthy G, Bland JM, Iglesias C, Cullum N, Torgerson D, Nelson EA; VenUS III Team. Use of weekly, low dose, high frequency ultrasound for hard to heal venous leg ulcers: the VenUS III randomised controlled trial. *BMJ*. 2011 Mar 8;342:d1092. doi: 10.1136/bmj.d1092.

No of studies	Design	Quality assessment					Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Low dose, high frequency ultrasound		Standard care	Relative (95% CI)	Absolute			
Time to complete wound healing (follow-up 12 months; assessed with: full epithelial cover without scab)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	72/169 (42.6%)	78/168 (46.4%)	HR 0.99 (0.7 to 1.4) ²	3 fewer per 1000 (from 110 fewer to 118 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT	
Complete wound healing (follow-up 12 months; assessed with: full epithelial cover without scab)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	72/168 (42.9%)	78/169 (46.2%)	RR 1.06 (0.88 to 1.29)	28 more per 1000 (from 55 fewer to 134 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL	
Serious adverse events (follow-up 12 months)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	35/168 (20.8%) ⁴	29/169 (17.2%) ⁴	RR 1.21 (0.78 to 1.89)	36 more per 1000 (from 38 fewer to 153 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT ⁵	
Non-serious adverse events (follow-up 12 months)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	86/168 (51.2%) ⁶	67/169 (39.6%) ⁶	RR 1.29 (1.02 to 1.64)	115 more per 1000 (from 8 more to 254 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT ⁵	

¹ Low dose, high frequency ultrasound treatment (1 MHz at 0.5 W/cm²) with a pulse pattern set at 1:4 and the duration of each treatment being determined by ulcer area. Treatment was delivered once weekly for up to 12 weeks.

² Cox proportional hazards model, after adjustment for baseline ulcer area, baseline ulcer duration, use of compression bandaging, and study centre (as a random effect)

³ Small number of patients and events.

⁴ 88 serious adverse events in 64 participants, no further information

⁵ Not specified

⁶ 445 non-serious adverse events in 153 participants, no further information

Tabelle 168: GRADE Evidenzprofil Ultraschall 3

Author(s): Peschen M, Weichenthal M, Schopf E, Vanscheidt W. Low-frequency ultrasound treatment of chronic venous leg ulcers in an outpatient therapy. *Acta Dermato-Venerologica* 1997;77

(4):311-14. Weichenthal M, Mohr P, Stegmann W, Brietbart EW. Low- frequency ultrasound treatment of chronic venous ulcers. *Wound Repair and Regeneration* 1997;5(1):18-22.

Date: 2012-01-09

Question: Should low-frequency ultrasound therapy vs placebo or standard treatment be used for venous leg ulcers?¹

Settings:

Bibliography: Cullum N, Al-Kurdi D, Bell-Syer SEM. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD001180. DOI: 10.1002/14651858.CD001180.pub3.

No of studies	Design	Quality assessment					Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Low-frequency ultrasound therapy		Placebo or standard treatment	Relative (95% CI)	Absolute			
Number of ulcers healed (follow-up 8-12 weeks)													
2	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	3/31 (9.7%)	0/30 (0%)	RR 0.91 (0.8 to 1.03)	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT	

¹ Peschen 1997 placed participants' legs in a 32° to 34 °C water footbath and applied continuous 30 KHz, 0.1 W/cm²US. Weichenthal 1997: 30 kHz of US at 0.1 W/cm² for 10 minutes, via foot bath.

² Adequate sequence generation: 1 unclear. Allocation concealment: 2 unclear. Blinding: 1 no, 1 unclear.

³ Low number of patients and events.

Tabelle 169: GRADE Evidenzprofil Ultraschall 4

Author(s): Kavros S. J, Miller J. L., Hanna S. W. Treatment of Ischemic Wounds with non contact, low-frequency ultrasound: The Mayo Clinic Experience, 2004-2006. 2007 *Advances in Skin and Wound Care* 20(4):221-226.
Date: 2010-08-02
Question: Should low frequency ultrasound therapy vs standard care be used for chronic leg and foot ulcers associated with chronic critical limb ischemia?
Settings: wound-healing clinic
Bibliography:

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Low frequency ultrasound therapy	Standard care	Relative (95% CI)	Absolute		
Patients with greater than 50% wound healing (follow-up 12 weeks)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	22/35 (62.9%)	10/35 (28.6%)	RR 2.20 (1.276 to 3.855) ³	343 more per 1000 (from 79 more to 816 more)	⊖OOO VERY LOW	IMPORTANT
								0%		-		

¹ Sequence generation unclear, allocation concealment unclear, open label design and outcome assessors don't appear to be blinded, unclear if groups comparable at baseline as not data on wound size or duration. No discussion of losses to follow-up.
² Low number of patients and events.
³ RR and CIs not reported and have been calculated separately.

Tabelle 170: GRADE Evidenzprofil Ultraschall 5

Author(s):
Date: 2011-12-15
Question: Should ultrasound-assisted wound treatment vs surgical debridement be used in patients with lower-leg ulcer of vascular origin?
Settings:
Bibliography: Herberger K, Franzke N, Blome C, Kirsten N, Augustin M. Efficacy, tolerability and patient benefit of ultrasound-assisted wound treatment versus surgical debridement: a randomized clinical study. *Dermatology*. 2011;222(3):244-9. Epub 2011 Apr 5.

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ultrasound-assisted wound treatment	Surgical debridement	Relative (95% CI)	Absolute		
Pain level during treatment (follow-up 12 days; measured with: visual analogue scale; range of scores: 0-10; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	34	33	-	SMD 0.31 higher (0.17 lower to 0.79 higher)	⊖OOO VERY LOW	IMPORTANT
Patient-Defined Benefit (follow-up 12 days; measured with: Patient Benefit Index (wounds version)³; range of scores: 0-4; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	31 ⁴	31 ⁴	-	SMD 0.09 higher (0.4 lower to 0.59 higher)	⊖OOO VERY LOW	IMPORTANT
Adverse events (follow-up 12 days)												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	2/34 (5.9%) ⁵	0/33 (0%)	RR 4.86 (0.24 to 97.51)	-	⊖OOO VERY LOW	IMPORTANT

¹ Unclear description of randomisation. Imbalanced characteristics of groups at baseline (e.g. pain before first treatment). No blinding.
² Low number of patients.
³ Augustin M, Radtke MA, Zschocke I, Blome C, Behechtnejad J, Schäfer I, Reusch M, Mielke V, Rustenbach SJ: The patient benefit index (PBI) – a novel approach in patient-defined outcomes measurement for skin diseases. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 561–571.
⁴ No last observation carried forward (LOCF) as patients were only asked after the final visit.
⁵ 1 bout of vasculitis, 1 cellulitis

4.1.17 Ultraschall Synthese 2022

Hochfrequenter Ultraschall (HFU)

UCV: In die Meta-Analyse von Cullum et al. 2017 (Cullum und Liu, 2017) wurden keine aktuelleren RCTs zu UCV eingeschlossen, jedoch wurden zum Teil neue Meta-Analysen durchgeführt, u. a. unter Einschluss der in der Synthese aus 2011 aufgeführten RCT von Watson et al. (Watson et al., 2011b, Watson et al., 2011a), die hier zusammenfassend noch einmal dargestellt werden.

Zum Endpunkt „kompletter Wundverschluss“ wurden 6 RCTs mit insgesamt 678 TN gepoolt. Es zeigte sich nach 7-8 Wochen kein Unterschied zwischen den Ultraschall- und Kontrollgruppen (RR 1,21 (KI 95% 0,86-1,71), niedrige Qualität der Evidenz). Auch nach 3 oder 6 Wochen (siehe Cochrane Review) oder 12 Wochen (RR 1,26 (95% KI 0,92-1,73)) zeigten sich in den Meta-Analysen keine Unterschiede. Es wiesen nach 12 Monaten mehr Personen nicht schwerwiegende Adverse Events auf (RR 1,29 (95%KI 1,02-1,64)). In den schwerwiegenden AEs zeigte sich kein Unterschied (beides moderate Qualität der Evidenz, GRADE siehe (Cullum und Liu, 2017)).

Zwei kleinere RCTs (Olyaie et al., 2013, Beheshti et al., 2014) entsprachen nicht den Einschlusskriterien der LL und waren auch nicht geeignet für Erweiterung der Meta-Analyse.

Niederfrequenter Ultraschall (NFU)

Im CSR von Cullum et al. 2017 (Cullum und Liu, 2017) wurden keine weiteren RCTs zu NFU eingeschlossen. Zwei weitere RCTs wurden über die Literaturrecherche identifiziert (Olyaie et al., 2013, White et al., 2015). Die kleine Studie von Olaye (Olyaie et al., 2013) konnte nicht für eine Meta-Analyse verwendet werden und wurde wegen geringer Teilnehmer*innenzahl ausgeschlossen.

UCV: White et al. (White et al., 2015) führten eine RCT mit 36 TN durch. Eingeschlossen wurden dabei Personen mit UCV und einer Krankheitsdauer zwischen sechs Wochen und fünf Jahren. Dabei erhielt die Interventionsgruppe (17 Personen) NFU, die Kontrollgruppe (19 Personen) Standardbehandlung, bestehend aus Reinigung, Débridement und Fettgaze.

Der primäre Endpunkt der Untersuchung ist „Veränderung der Wundfläche (%) nach 8 Wochen“, dabei betrug die durchschnittliche Reduzierung in der Ultraschallgruppe -47% (SA: 38%) und -39% (SA: 38%) (MD -7,4% (95% KI (-33,4%-18,6%)), moderate Qualität der Evidenz). Bei den sekundären Outcomes Health-Related Quality of Life (HRQoL), Schmerzen und Wundeigenschaften (Geruch, Exsudat, Wundbett) zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede. Die RCT ist in Bezug auf die Randomisierung, Verblindung und Auswertung gut durchgeführt. Die Auswertung wurde kontrolliert für die Ausgangsgröße des Ulcus und in ITT durchgeführt.

Die RCT von Gibbons et al. (Gibbons et al., 2015) vergleicht NFU (41 Personen) mit Standardversorgung (40 Personen) bei Personen mit UCV mit einer Wundfläche zwischen 4 und 50 cm², wobei eine vorausgegangene Krankheitsdauer von 30 Tagen nicht unterschritten werden durfte. Nach dem 4-wöchigen Beobachtungszeitraum war die durchschnittliche

Wundflächenreduktion bei $61,6\% \pm 28,9$ (Median $65,7\%$, absolute Reduktion $9,0\text{cm}^2$) in der NFU-Gruppe, im Vergleich zu $45\% \pm 32,5$ (Median $44,4\%$, $p=0,02$, absolute Reduktion $4,1\text{cm}^2$, $p=0,003$) in der Kontrollgruppe ($p=0,02$). Auch konnte eine signifikante Schmerzreduktion beobachtet werden (von $3,0$ zu $0,6$ vs. $3,0$ zu $2,4$, $p=0,01$), gemessen mit VAS 0-10.

Die Ergebnisse von White und Gibbons wurden zusammen mit weiteren RCTs aus Cullum 2017 (Cullum und Liu, 2017) gepoolt, da sie ausreichend vergleichbar zum Endpunkt „Kompletter Wundverschluss“ waren. Hierbei zeigt sich bei niedriger Qualität der Evidenz nach 7-12 Wochen ein Trend zum Vorteil der NFU, jedoch kein signifikanter Unterschied (niedrige Qualität der Evidenz) (siehe Abbildung 22 und Tabelle 171).

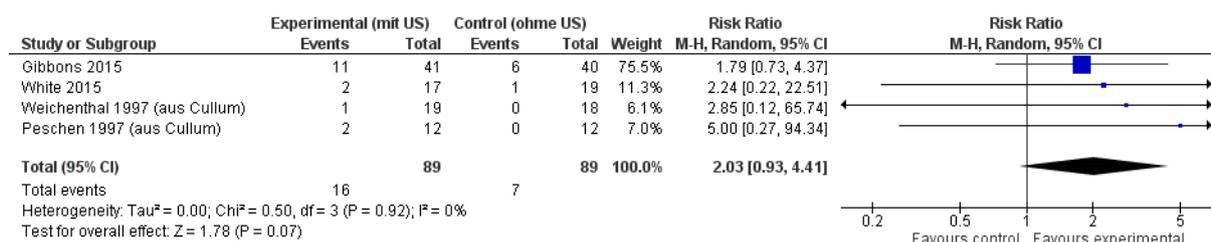


Abbildung 22: Endpunkt kompletter Wundverschluss für NFU vs. kein NFU bei UCV

Tabelle 171: GRADE - Niedrigerfrequenter Ultraschall vs. Standardbehandlung bei UCV (Meta-Analyse)

Bibliographie: Cullum und Liu (2017), White et al. (2015), (Gibbons et al., 2015)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	niedrigerfrequenter Ultraschall	Standardbehandlung	Relative (95% KI)	Absolute (95% KI)		

Kompletter Wundverschluss innerhalb von 7 bis 12 Wochen

4 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^{b,c,d}	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^e	keine	16/89 (17.98%)	7/89 (7.87%)	RR 2.03 (0.93 bis 4.41)	81 mehr pro 1.000 (von 6 weniger bis 269 mehr)	⊕⊕○ ○ LOW	CRITICAL
----------------	---------------------------------	--------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	----------------	--------------	--------------------------------	---	-----------------	----------

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

- a. Gibbons 2015, Peschen 1997, Weichenthal 1997, White 2015
- b. nur eine RCT (White 2015) von geringem Risk of Bias, sonst fehlende Verblindung,
- c. Unklar ob ITT durchgeführt (Weichenthal 1997)
- d. Verdacht auf Bias in allen Domänen (Peschen 1997)
- e. Kleine Fallzahlen trotz MA

UCV: Es kann weder zu hoch- noch zu niedrigerfrequentem Ultraschall eine verlässliche Aussage gemacht werden. Die RCTs berichten über sehr kleine Fallzahlen und haben größtenteils ein hohes Risiko für Verzerrungen.

Cullum et al. 2017 (Cullum und Liu, 2017) berichten beim Endpunkt „Wundheilung“ von keinem Unterschied zwischen Ultraschall- und Placebogruppe. Die zusätzlich zu diesem Review eingeschlossenen RCTs berichten widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Ultraschall.

DFU: Über die Literaturrecherche zur Leitlinie wurde eine weitere kleine RCT (n=60) (Rastogi et al., 2019) identifiziert, in der NFU (28 Tage lang täglich für 6 Tage, danach 2x pro Woche, zw. 26 kHz bis 60 kHz; Intensität 0,2-0,6 W/cm²) im Vergleich zu Sham-Therapie bei DFU Wagner II und III ABI > 0,5 geprüft wurde. Bis auf die unzureichend berichtete Randomisierung und ein mögliches Attrition Bias weist die RCT ein geringes Risk of Bias auf. Die RCT beobachtete keine verbesserte Wundflächenreduktion (p=0,126) nach 4 Wochen. Ein

Wundverschluss wurde bei 23% in der Ultraschallgruppe und bei 11% in der Sham-Gruppe beobachtet ($p=0,033$). Trotz Verweis auf ITT-Analyse ist unklar, wie viele Personen in die Gruppen randomisiert wurden und welche Gruppe die Studienabbrechenden beinhaltete. Auf eine tabellarische Darstellung in GRADE wurde verzichtet.

4.1.18 Niedertemperaturplasma Synthese 2022

Zu Niedertemperaturplasma wurde ein SR (Assadian et al., 2019) gefunden, in dem chronische Wunden unabhängig der Ätiologie untersucht wurden. Vier der dort eingeschlossenen RCTs untersuchten „atmospheric low-temperature plasma“ (AP) im Vergleich zu Wundbehandlung ohne AP. Die Assadian et al. führten eine Meta-Analyse auf Basis der Ergebnisse von 4 RCTs (Heinlin et al. 2013; Brehmer et al. 2015, Isbary et al. 2013; Ulrich et al. 2015 alle in (Assadian et al., 2019)) durch, die hinsichtlich des Endpunkts „Reduktion der Wundgröße“ keinen Unterschied zwischen den Gruppen zeigte (OR 1,46 (KI 95% 0,89-2,38), sehr geringe Qualität der Evidenz siehe (Assadian et al., 2019)). Die Assadian et al. stuften die Qualität der Evidenz 268 wegen erheblichem Risk of Bias und geringer Fallzahl herab. In eine weitere Meta-Analyse flossen schwerwiegende Adverse Events (gemischte chronische Wunden von 268 TN) ein. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (OR 1,00 (95%KI 0,05-19,96), moderate Qualität der Evidenz) (Assadian et al., 2019). Für die GRADE-Einschätzung sei an dieser Stelle auf das SR (Assadian et al., 2019) verwiesen.

UCV: Die in (Assadian et al., 2019) eingeschlossenen und über die Literaturrecherche identifizierten RCTs (Isbary et al., 2012, Isbary et al., 2013, Brehmer et al., 2015) wiesen nicht ausreichend Daten auf, um im Hinblick auf weitere Endpunkte der Leitlinie (Kompletter Wundverschluss, Schmerz, Adverse Events) genauer analysiert zu werden. Brehmer et al. (Brehmer et al., 2015) schlossen nur 14 Personen ein.

DFU: Ergänzend wurden zwei im Jahr 2020 publizierte RCTs identifiziert, in denen Niedertemperaturplasma im Vergleich zu Standardwundtherapie bei zusammen 87 Personen mit DFU untersucht wurde. In keiner der RCTs war die Beobachtungszeit ausreichend, um den Endpunkt „Kompletter Wundverschluss“ zu erfassen. Eine der RCTs (Stratmann et al., 2020) analysierte jeweils in der Plasma- und in der Kontrollgruppe (randomisiert pro Wunde) 31 Wunden von 27 TN (Wagner Armstrong 1b oder 2b). Die Plasmatherapie wurde zunächst an 5 konsekutiven Tagen, danach jeden 2. Tag für drei weitere Behandlungen durchgeführt. Die Kontrollgruppe erhielt eine Placebobehandlung. Stratmann et al. berichten von einer

verbesserten Wundflächenreduktion zum Vorteil der Niedertemperaturplasmatherapie nach 9 Behandlungen (ca. 11 Tagen).

Die RCT von Mirpour et al. (Mirpour et al., 2020) weist ein höheres Risk of Bias auf (nicht verblindet, keine Sham-Therapie, keine Adjustierung an Baselinevariablen wie z.B. Wundgröße), schloss nur 21 Personen pro Gruppe mit DFU mit Infektionszeichen ein und behandelte 3x/Woche über drei Wochen. Auch hier wird von einer signifikant verbesserten Wundflächeneduktion gesprochen. Die Ergebnisse beider RCTs ließen sich nicht sinnvoll zu einer Meta-Analyse zusammenfassen. Insgesamt wurde die Qualität der Evidenz über beide Studien hinweg als niedrig eingestuft. Obwohl die größere der Studien ein geringes Risk of Bias aufwies, erfolgte die Randomisierung auf Wundebene und es ist wahrscheinlich, dass die Studien auf der Patient*innen- und Interventionsebene nicht ausreichend vergleichbar sind (siehe Tabelle 172).

Zusammenfassend zeigen die Studien zumindest im Bereich der diabetischen Fußwunden eine verbesserte Wundflächenreduktion. Die Auswirkungen auf andere Endpunkte wie "Reduktion von Infektionszeichen", „Schmerz“, „Adverse Events“, „QoL“ und „Wundverschluss“ sind bisher noch nicht ausreichend untersucht.

Tabelle 172: Niedertemperaturplasma vs. Sham Therapie bei DFU Wagner Armstrong 1b/2b

Bibliographie: Mirpour et al. (2020), Stratmann et al. (2020)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Niedertemperaturplasma	Sham Therapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Wundflächenreduktion

2 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	schwerwiegend ^c	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	<p>Mipour: CAP treatment effectively reduced the fraction of wound size ($p = 0.02$). After three weeks, the wounds to reach fraction wound size of ≤ 0.5 was significantly greater in the SC + CAP group (77.3%) compared to the SC group (36.4%) ($p = 0.006$). (Nicht adjustiert für Baselineunterschiede)</p> <p>Stratmann: The CAP group presented with significant improvement compared with placebo therapy after visit 9 (CAP: remaining wound area: 30.5%; 95%KI, 12.3%-53.5% vs placebo: remaining wound area: 55.2%; 95% KI, 25.2%-72.0%; estimated mean(SD) value, CAP vs placebo: -26.31 (11.72);$P=0.03$)</p>	⊕⊕○ ○ NIED RIG	
----------------	---------------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	-------	--	-------------------------	--

Infektionszeichen

2 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^d	keine	<p>Mipour: Nicht berichtet</p> <p>Stratmann: Scores representing clinical infection decreased equally in both groups, yielding comparable results at the end of treatment. Use of the logistic-linear mixed-model detected no significant difference after baseline correction; reduction of clinical infection was comparable in both groups (CAP, 85% vs placebo, 88%;$P=.91$).</p>	⊕⊕○ ○ NIED RIG	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	--	-------------------------	--

KI: Konfidenzintervall

a. Stratmann 2020; Mirpour 2020

b. Stratmann: Bias auf unklare Berichterstattung allocation concealment geringes Risk of Bias. Auf Wundebene randomisiert. Mipour: hohes Risk of Bias durch fehlende Verblindung und Adjustierung

c. Unterschiedliche Therapie, Patient*innen nicht ausreichend vergleichbar.

d. Power vermutlich zu gering

4.1.19 Ozontherapie Synthese 2022

Zu Ozontherapie wurden ein CSR zu DFU (Liu et al., 2015) sowie ein weiteres SR ohne Einschränkungen zur Ätiologie (Fitzpatrick et al., 2018) und eine RCT zu UCV (Zhou et al., 2016) identifiziert.

DFU: Im CSR zu Ozontherapie bei DFU wurden drei RCTs (Wainstein 2011; Mertinez Sanchez 2005 und (Zhang et al., 2014) alle in (Liu et al., 2015)) eingeschlossen. In den RCTs wurde Ozon in Gasform untersucht.

Ozontherapie (Art: Ozon-Gas) zeigte sich im Hinblick auf die Wundheilung von 100 TN im Vergleich zu Antibiotika nach 20 Tagen Therapie nicht überlegen (RR 1,1 (95%KI 0,87-1.4)), führte jedoch zu einer größeren Reduktion der Wundfläche (MD -20,54 cm² (95%KI -20,61-(-20,47))) sowie zu einer kürzeren Krankenhausverweildauer (MD -8,00 Tage (95%KI -14,17-(-1,83))). Die Qualität der Evidenz wurde wegen Risk of Bias und geringer Präzision durchgehend als gering eingestuft (GRADE siehe (Liu et al., 2015)).

Meta-Analysen aus zwei weiteren RCTs, in denen Ozon+Standardwundtherapie mit Standardwundtherapie über einen Zeitraum von 20 Tagen bis 24 Wochen verglichen wurde, zeigten keinen Unterschied in der Wundflächenreduktion (MD -2,1 cm² (95%KI -5,29-1,07), sehr niedrige Qualität der Evidenz laut (Liu et al., 2015)). Diese Meta-Analyse aus zwei RCTs (Wainstein 2011; Zhang 2014 beide in (Liu et al., 2015)) weist ein I² von 94% auf, was einem positiven Resultat einer kleinen RCT (n=50) mit hohem Risk of Bias zugeordnet (Zhang et al., 2014) werden kann. Sie wird daher für die Leitlinie nicht verwendet. In der Anzahl der abgeheilten Ulcera (RR 1,69 (95%KI (0,90-3,17))), Adverse Events (RR 2,27 (95%KI (0,48-10,79)) oder Amputationsrate (RR 2,73 (95%KI (0,12-64,42))) zeigen sich keine Unterschiede. Die Liu et al. werteten die Qualität der Evidenz dieser Meta-Analysen und Einzelstudien wegen Risk of Bias und Präzision als durchgehend niedrig. Für die GRADE-Darstellung sei auf das SR (Liu et al., 2015) verwiesen. Das zweite identifizierte SR (Fitzpatrick et al., 2018) schloss keine weiteren RCTs zu DFU ein.

UCV: Zu UCV liegen zwei ältere RCTs aus dem SR von (Fitzpatrick et al., 2018) und eine zusätzlich identifizierte RCT (Zhou et al., 2016) vor. Die RCTs aus Fitzpatrick weisen beide unterschiedliche Ozontherapien, eine geringe Patient*innenzahl (n <60) und ein hohes Risk of Bias auf. Eine RCT (Wei et al. 2010 in (Fitzpatrick et al., 2018)) berichtet von einem signifikanten Wundheilungseffekt (p < 0,05) bei einer Ozon-/Sauerstoffanwendung im Vergleich zu keiner Ozontherapie bei 47 TN. Eine weitere RCT (3. Solovastru 2015 in Fitzpatrick 2018), die auch in einem CSR (Norman et al., 2018) eingeschlossen ist, untersuchte

Ozon in Form eines damit angereicherten Öls im Vergleich zu einer Salbenanwendung bei 29 TN und stellte keinen Unterschied in Bezug auf den Endpunkt „Kompletter Wundverschluss“ fest (RR 10,31 (95%KI 0,62-170,96) und wird mit einer geringen Qualität der Evidenz bewertet in (Norman et al., 2018)). Auf eine tabellarische GRADE-Darstellung wurde verzichtet. Die über die Leitlinienrecherche zusätzlich identifizierte RCT von Zhou et al. (Zhou et al., 2016) schloss 92 Personen ein und untersuchte ein lokal angewendetes Ozonbad vor endovenöser Laserbehandlung im Vergleich zu alleiniger Laserbehandlung. Die RCT weist in Bezug auf die Randomisierung ein geringes Risk of Bias auf. Die TN sind jedoch in Bezug auf die Baselinecharakteristik kaum beschrieben und es besteht ein hohes Risk of Bias in Bezug auf die Verblindung. Begleittherapien sind nicht beschrieben. Zhou et al. berichten von einer signifikant besseren Wundabheilung und signifikant geringeren Re-Ulzerationsrate in der Ozongruppe nach 12 Monaten. Relevante Nebeneffekte wurden nicht beobachtet. Auf eine gesonderte GRADE-Darstellung wurde verzichtet.

UCA: Zum UCA wurde nur eine RCT aus dem Jahr 2008 (Borelli 2008) im Review von (Fitzpatrick et al., 2018) eingeschlossen, in dem Ozon mit Sauerstoff im Vergleich mit Placebo an 24 Pat. untersucht wurde. Die RCT wurde mit einem unklaren Risk of Bias in Bezug auf die Randomisierung, Zuteilung und Verblindung bewertet und berichtet einen signifikanten Unterschied im Wundheilungseffekt ($p < 0,1$). Die Studie wurde nicht näher untersucht und auf eine GRADE-Bewertung wurde verzichtet.

4.1.20 Topische O₂ Therapie Synthese 2022

Zu kontinuierlich verabreichter topischer Sauerstofftherapie (continuously diffused oxygen (CDO)) wurden zwei RCTs (Driver et al., 2017, Niederauer et al., 2018) identifiziert, die zwei vermutlich verschiedene Systeme lokal applizierter Sauerstofftherapie bei DFU untersuchten. Eine Studie (Yu et al., 2016) untersuchte nur 20 Personen und berichtet zu wenige Daten, um sie in die Meta-Analyse zu integrieren. Sie wurde ausgeschlossen.

Zu intermittierender topischer Sauerstofftherapie wurden eine RCT (Frykberg et al., 2020) zu DFU eingeschlossen.

Es wurden keine entsprechenden Studien zu UCV identifiziert.

Diabetische Fußulcera

Topische kontinuierliche O₂-Therapie

Niederauer et al. (Niederauer et al., 2018) untersuchten kontinuierliche O₂-Diffusion (continuously diffused oxygen (CDO)) mittels eines dafür entwickelten Gerätes (TransCu O₂-System). Hier wurde Sauerstoff (3ml/h) über einen in eine Orthese (zur Druckentlastung) integrierten Schlauch in ein Wundauflagensystem (bestehend aus Schaumstoffwundverband bzw. bei stärker exsudierenden Wunden Alginatverband und einer okklusiven Wundaufgabe) zugeführt. Wundverbände wurden bei Bedarf durch die TN selbst durchgeführt. Die Randomisierung ist unzureichend berichtet, es wurde jedoch eine Sham-Therapie mit verblindeter Auswertung durchgeführt.

In der gut durchgeführten Studie von Driver et al. (Driver et al., 2017) wurde ebenfalls über ein spezielles Gerät Sauerstoff (3ml/h) (Epiflo®) in ein Wundauflagensystem, bestehend aus einer angepassten Wundaufgabe (Hydrokolloid, Alginate, Schaumstoffwundverband), abgedeckt mit Folienverband, zugeführt.

Die Studie von Niederauer et al. (Niederauer et al., 2018) berichtet eine signifikant bessere Rate abgeheilter Wunden im ITT-Vergleich (RR 1,95 (KI 95% 1,05-3,59)) und eine verbesserte Heilungszeit (p=0,015)

Driver et al. (Driver et al., 2017) stellten hingegen keinen Unterschied in der Rate verschlossener Wunden nach 12 Wochen fest. In weiteren Endpunkten (Lebensqualität, Schmerz, Adverse Events, Heilungszeit) zeigte sich in (Driver et al., 2017) ebenfalls kein Unterschied.

Eine dritte RCT (Serena et al., 2021) untersuchte ebenfalls topische kontinuierliche O₂-Gabe, die über ein vergleichbares Verfahren bei DFU mit adäquater Durchblutung zugeführt wurde, jedoch nur mit Standardwundtherapie verglichen wurde. Die Studie ist laut Autor*innen verblindet über ein digitales Verfahren ausgewertet und zeigt sonst kein nennenswertes Risk of Bias. Die Autor*innen berichten eine verbesserte Flächenreduktion nur in der Per-Protocol-Population, nicht jedoch in der ITT und bei Schmerzen, bei AE keinen Unterschied.

In allen drei Studien waren DFU mit Wagner I und II nach initialem Débridement eingeschlossen. In zwei Studien wurde eine Sham-Vergleichstherapie ohne Zufuhr von Sauerstoff beschrieben (Niederauer et al., 2018, Driver et al., 2017), in der aktuelleren RCT wurde nur mit Standardwundtherapie verglichen. Aufgrund der PICO-Variablen der Studien wurde eine annähernde Vergleichbarkeit angenommen und eine Meta-Analyse zum Endpunkt

„Wundverschluss“ in den ITT-Kohorten durchgeführt. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied (I^2 42%) bei hoher Qualität der Evidenz (siehe Abbildung 23 und Tabelle 173).

Tabelle 173: GRADE - Topische O₂ Therapie vs. Sham Therapie/Standardwundtherapie bei DFU

Bibliographie: Driver et al. (2017), Niederauer et al. (2018), Serena et al. (2021)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Topische O ₂ Therapie	Sham Therapie/Standardwundtherapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Wundverschluss (Follow up: 12 Wochen)

3 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend ^c	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^d	keine ^e	95/220 (43.2%)	61/199 (30.7%)	RR 1.41 (0.99 bis 1.99) ^f	126 mehr pro 1.000 (von 3 weniger bis 303 mehr)	⊕⊕⊕ ⊕ Hoch	
----------------	---------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	---------------------	----------------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	--	------------------	--

KI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko

a. Driver 2017; Niederauer 2018, Serena 2021

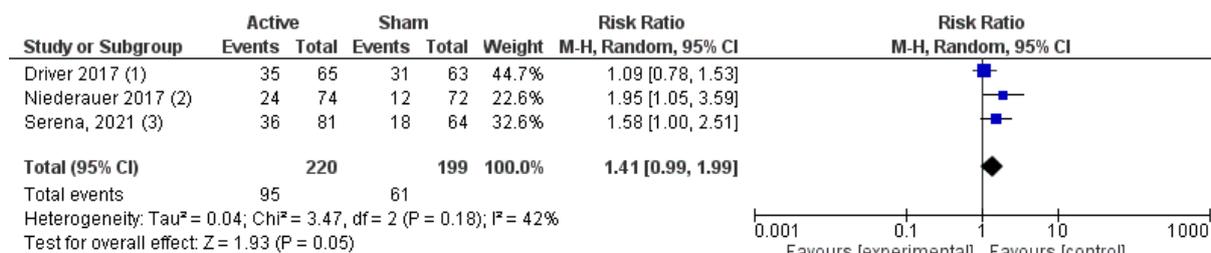
b. Eine RCT (Serena) ohne Sham Therapie aber laut Autor*innen verblindete Outcomeerhebung. Niederauer unklare Randomisierung aber Sham Therapie, Driver kein nennenswertes Risiko für Bias. Alle Studien rel. hohe Abbrecherquoten (ca. 20%),

c. $I^2=42\%$

d. Ausreichende Fallzahl

e. Schwer beurteilbar, da nur 3 RCTs, Ein SR, welches top. Oxygen unabhängig vom Modus poolte, zeigte Funnel Plot Asymmetrie (doi:10.1111/dme.14585)

f. ITT-Analyse

Footnotes

(1) ITT, KG mit Sham

(2) ITT, KG it Sham

(3) ITT, Kontrollgruppe ohne Sham

Abbildung 23: Topische O₂-Therapie vs. Sham-Therapie/STW bei DFU (Wundverschluss 12 WO)Topische intermittierende O₂-Therapie

Frykberg et al. (Frykberg et al., 2020) untersuchten in ihrer multinationalen RCT eine topische Sauerstofftherapie (TWO2), die intermittierend über eine tragbare Kammer, in der Sauerstoff zw. 10mb und 50mb zirkuliert (der über einen Sauerstoffgenerator 10L/Minute; abgedichtetes, befeuchtetes Milieu) appliziert wird. Als Vergleich wurde die gleiche Therapie als Sham-Therapie durchgeführt. Untersucht wurden Personen mit Wagner I und II DFU, die initial debridiert wurden. Alle Wunden wurden mit Schaumstoffwundverbänden und Hydrogel versorgt. Die Therapie wurde ambulant oft von den Betroffenen selbst über 12 Wochen durchgeführt. Frykberg et al. berichten von einer Verbesserung in Bezug auf den Wundverschluss (HR 3,64 (97,8 %KI (!!)) 1,11-11,94)), adjustiert für Baselineunterschied im Schweregrad (moderate Qualität der Evidenz). In Bezug auf die Lebensqualität und Re-Ulzerationen zeigte sich kein Unterschied (niedrige Qualität der Evidenz) (siehe Tabelle 174).

Tabelle 174: GRADE - Topische intermittierende O₂ Therapie vs. Sham Therapie bei DFU

Bibliographie: Frykberg et al. (2020)

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiensign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Ander e Faktoren	Topische intermittierende O ₂ Therapie	Sham Therapie	Relativ (95% KI)	Absolut (95% KI)		

Wundverschluss (Follow up: 12 Wochen)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend ^b	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	15/36 (41.7%)	5/37 (13.5%)	HR 3.64 (1.11 bis 11.94) ^d	275 mehr pro 1.000 (von 14 mehr bis 688 mehr)	⊕⊕⊕ ○ MODERAT	
----------------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---------------	--------------	--	--	---------------------	--

Re-Ulzerationen (Follow up: 12 Monate)

1 ^a	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^e	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^f	keine	"At 12 months postenrollment, only 1 of 15 healed ulcers (6.7%) in the active arm recurred, compared with 2 of 5 healed ulcers (40%) in the sham arm, falling just short of statistical significance (P =0.070). In total, 20 (56%) active arm (SC+TWO2) ulcers were closed at 12 months postenrollment compared with 10 (27%) of the sham arm (SC+SHAM) ulcers" (P =0.013)"			⊕⊕○ ○ NIEDRIG	
----------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	--	--	--	---------------------	--

Wundbezogene LQ (Follow up: 12 Wochen; bewertet mit: CWIS QoL)

1 ^{a,g}	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend ^e	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^f	keine	"The wound care-focused CWIS QOL in-dex improved during the study for patients whose ulcers healed across all functional domains. This positive increase was observed in both full and partial responders. " Nur Subskalen berichtet.			⊕⊕○ ○ NIEDRIG	
------------------	---------------------------------	----------------------------	---------------------	---------------------	----------------------------	-------	---	--	--	---------------------	--

KI: Konfidenzintervall; **HR:** Hazard Ratio

a. Frykberg 2020

- b. Kein nennenswertes Risk of Bias in Bezug auf Randomisierung, Allocation, Verblindung, Attrition. Baselineunterschiede zum Teil vorhanden. Unklar, wie sich diese auswirken würden. Mehr Amputationen in Active, höhere CRP in Control. Da kleines Signifikanzniveau angesetzt wurde von einer Abstufung abgesehen.
- c. Weites Konfidenzintervall durch niedriges Signifikanzniveau. Im 95% KI wäre das RR 3.08 (1.25, 7.60) (nicht adjustiert)
- d. Konfidenzintervalle sind mit 97,8% angegeben! HR Adjustiert für Baseline Differenz in Ulkus Schweregrad HR 4,66 97,8% KI (1.36; 15.98)
- e. Hier keine Adjustierung berichtet für Baselineunterschiede. Unklar, in welche Richtung sich diese ausgewirkt haben können.
- f. Zuwenig Power für diesen Endpunkt wahrscheinlich

5 ORGANISATION DER VERSORGUNG

Um die Versorgungsqualität von Patient*innen mit chronischen Wunden zu verbessern, werden zunehmend Konzepte der integrierten Versorgung (shared care) empfohlen und umgesetzt (Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP), 2008, Dorresteijn et al., 2010, Heinen et al., 2006, Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern et al., 2008).

Ziele sind hierbei die Sicherstellung der Zusammenarbeit aller Beteiligten während des gesamten Versorgungsprozesses, die Umsetzung evidenzbasierter Wundbehandlung und Vermeidung von Versorgungsbrüchen.

Gemeinsame Kennzeichen bestehender Modelle zur Versorgung von Menschen mit Beinulzerationen sind standardisierte Elemente, die in verschiedenen Kombinationen sektorenübergreifend und multidisziplinär im jeweiligen finanziellen Rahmen Anwendung finden:

Tabelle 175: Elemente von Versorgungsmodellen im Bereich chronischer Beinulzerationen

Elemente von Versorgungsmodellen im Bereich chronischer Beinulzerationen
Steuerung der Diagnostik und Versorgung durch eine zentrale Stelle (z.B. Case Manager*in, Hausarzt*in) (Edwards et al., 2009, Heinen et al., 2006, Edwards et al., 2005, Harrison et al., 2005, Stock et al., 2010, Zwarenstein et al., 2017, Musuuza et al., 2020)
Patient*innenedukation und Beratung (Edwards et al., 2009, Heinen et al., 2006, Herber et al., 2008b, Seeley und Harding, 2008, Panfil und Schümmelfelder, 2008)
Zusammenarbeit zwischen Sektoren und Professionen (Schnittstellenmanagement), z.B. durch Definition von Behandlungspfaden und Strukturvorgaben zum Verantwortungs- und Aufgabenbereich der am Behandlungsprozess Beteiligten (Panfil und Schümmelfelder, 2008, Harrison et al., 2005, Edwards et al., 2005, Grothaus, 2009, Heinen et al., 2006, Edwards et al., 2009)
Überweisungskriterien und Kommunikationsmanagement (Harrison et al., 2005, Edwards et al., 2009, Musuuza et al., 2020)

Multidisziplinäre Anamnese, Diagnostik und Versorgung (Edwards et al., 2009, Heinen et al., 2006, Harrison et al., 2005, Kiefe et al., 2001, Zwarenstein et al., 2017, Musuuza et al., 2020)
Evidenzbasierte Therapie und Nachbetreuung anhand definierter Versorgungsalgorithmen bzw. Standards (Heinen et al., 2006, Edwards et al., 2009, Edwards et al., 2005, Zwarenstein et al., 2017, Musuuza et al., 2020)
Dokumentation, Qualitätssicherung und Evaluation (Edwards et al., 2009, Edwards et al., 2005, Heinen et al., 2006), insbesondere auch durch elektronische Systeme (Zwarenstein et al., 2017)
Personalqualifizierung aller am Prozess beteiligten Berufsgruppen (Pflege, Ärzt*innen, Therapeut*innen, etc.) (Edwards et al., 2009, Heinen et al., 2006, Harrison et al., 2005, Panfil und Schümmelfelder, 2008, Thurlby und Griffiths, 2002)
Konzepte zur Förderung des Selbstmanagements der Patient*innen (Edwards et al., 2009, Stock et al., 2010, Seeley und Harding, 2008, Panfil und Schümmelfelder, 2008)

Die Literaturanalyse gibt Hinweise darauf, dass die Versorgung von Patient*innen mit chronischem Ulcus mit Hilfe von kombinierten Elementen integrierter, multiprofessioneller und sektorenübergreifender Versorgung verbessert werden kann.

Komplexe Interventionen müssen, um wirksam werden zu können, eine sorgfältige und u. U. zeitlich aufwändigere Entwicklungsphase und Evaluation durchlaufen (Lenz et al., 2007, Dorresteijn et al., 2010). Komplexe Interventionen sind schwer miteinander vergleichbar, da sie ihre Wirksamkeit in der Kombination der sich wechselseitig bedingenden Einzelkomponenten und in Synergie mit ihrem jeweiligen Kontext entfalten. Die Wirksamkeit zeigt sich nicht notwendigerweise gleichermaßen unter anderen Rahmenbedingungen, Settings oder Gesundheitssystemen. Publikationen über komplexe Interventionen übergehen oftmals entscheidende Informationen, die zur Beurteilung der Übertragungsfähigkeit der Intervention in andere Settings nichtwendig wären (Shepperd et al., 2009).

Vor allem in der RCT von Edwards et al., die der Empfehlung zugrunde liegt, werden durch einen Ansatz integrierter Versorgung statistisch signifikante Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wie „Lebensqualität“, „Alltagsaktivität“ und „Schmerz“ nachgewiesen. Auch hinsichtlich der Kosten ergeben sich Vorteile. Die Empfehlung beruht

somit auf moderater Qualität der Evidenz in der GRADE-Systematik und auf einem starken Konsens der Leitlinienersteller*innen. In den Einzelheiten ist das von Edwards et al. (Edwards et al., 2009) evaluierte komplexe Modell nicht übertragbar, daher müssen die Elemente integrierter Versorgung für den jeweiligen Fall der Gesundheitsversorgung der Betroffenen sinnvoll ausgewählt und angepasst werden.

Die Empfehlung, Elemente integrierter Versorgung sinnvoll miteinander zu kombinieren und einzusetzen, kommt auch der Vorstellung des Gutachtens des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen entgegen. Aus dem Gutachten und aus den Ergebnissen der betrachteten Studien entsteht die Forderung, die nachhaltige Versorgung von Menschen mit chronischen Erkrankungen mittels eines multidisziplinären und integrierten Ansatzes (shared and structured care) zu verfolgen (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen, 2009). Der Ansatz ist bei der Versorgung von Menschen mit anderen chronischen Krankheiten bereits umgesetzt (Stock et al., 2010, Lassi et al., 2010, Puhan et al., 2009, Kopke et al., 2009).

Schulungsmaßnahmen

Strukturierte Versorgungsprogramme (z.B. DMP Diabetes mellitus Typ 2) und Wundzentren in Europa stellen die Anforderung einer Versorgung basierend auf dem aktuellen Stand des Wissens, wie er in systematisch entwickelten Leitlinien oder berufsspezifischen Standards abgebildet ist (Edwards et al., 2009, Heinen et al., 2006, Harrison et al., 2005, Panfil und Schümmelfelder, 2008, Thurlby und Griffiths, 2002).

Übertragen auf die Versorgung der Zielgruppe dieser Leitlinie lassen sich folgende Anforderungen an Qualifizierungsmaßnahmen ableiten:

- Kenntnisse der Physiologie und Pathophysiologie der Wundheilung
- Kenntnisse der Nomenklatur und Klassifikationen
- Kenntnisse spezifischer Inhalte gültiger Leitlinien der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (Mitgliedsgesellschaften der AWMF) oder internationaler Leitlinien (G-I-N) und berufsspezifischer Expertenstandards
- Kompetenzen für die sichere und umfassende Beurteilung von Wunden und ihren Ursachen
- Kompetenzen zur Vermeidung von Versorgungsbrüchen und Gesundheitsgefahren
- Kompetenzen zur Organisation eines zielführenden Versorgungs- und Behandlungsmanagements für Patient*innen mit chronischen Wunden.

Diese sind auch Inhalt einer berufsgruppenübergreifenden Qualifizierungsmaßnahme, deren Curriculum 2007 in einem formalen Konsensprozess mit Mandatsträger*innen der an der Wundversorgung beteiligten AWMF-Fachgesellschaften und Vertreter*innen von Gesundheitsberufen verabschiedet wurde.

Spezielle Kenntnisse und Kompetenzen im Bereich der Wundversorgung sind eine im Expertenstandard verankerte Anforderung an die Pflegefachberufe (Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP), 2008). Auch internationale Leitlinien im Themenbereich der Wundversorgung erachten profundes klinisches Wissen als unabdingbar für eine angemessene Versorgung von Menschen mit chronischen Wunden (Agency for Healthcare Research + Quality (AHRQ) 2005, Royal College of Nursing, 2006).

In Deutschland gibt es derzeit eine Reihe von Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen zu Wundtherapie bzw. -management, die sich bezüglich Umfang, Inhalt und Kosten deutlich unterscheiden (Strupeit et al., 2009).

Strukturierte Qualifizierung kann einen Beitrag zur Implementierung von Leitlinien leisten und somit die alltägliche Versorgungspraxis verbessern (Lagerin et al., 2007).

In anderen Gesundheitsbereichen, in denen auf der Basis gültiger Leitlinien zusammengearbeitet wird (z.B. Notfallversorgung), werden Kernpunkte der strukturierten Qualifizierung gefordert (Nolan et al., 2010), die sich auf den Bereich der Wundversorgung übertragen lassen:

- Evaluation von Ausbildungsmethoden zur Sicherstellung der Zielerreichung
- regelmäßige Auffrischkurse
- Erlernen von nichttechnischen Fähigkeiten wie beispielsweise Führungsqualität, Teamarbeit, Prozesssteuerung und strukturierte Kommunikation.

Darüber hinaus ist es sinnvoll, dass die Qualifizierungsmaßnahmen ausführlich Kompetenzen der evidenzbasierten Medizin bzw. Pflege vermitteln, um die Teilnehmer*innen zu befähigen, neue Informationen kritisch zu bewerten und deren Validität und Relevanz für die Versorgung einschätzen zu können. Auch die Offenlegung und Regelung von Interessenskonflikten wird in medizinischer Fort- und Weiterbildung eindeutig gefordert (Thurlby und Griffiths, 2002). Als ein Gütekriterium für die Qualifizierung kann deshalb sowohl die Produktneutralität als auch das Offenlegen von Interessenskonflikten der Autor*innen von Curricula, Ausbilder*innen und Dozent*innen sowie der eingesetzten Prüfer*innen gelten.

Eine nach bestimmten Regeln ablaufende - von einer Zertifizierungsstelle durchgeführte und von einer Akkreditierungsstelle überwachte - Prüfung ist eine Möglichkeit für eine unabhängige und strukturierte Qualifizierung (Burckhardt und Nink-Grebe, 2009).

Eine strukturierte Qualifizierung, die aktuelle Empfehlungen aus Leitlinien berücksichtigt und regelhaft fortlaufend an die beste verfügbare Evidenz angepasst wird, kann zur Verbreitung evidenzbasierten Wissens beitragen und so die Versorgungsqualität positiv beeinflussen.

Trotz fehlender Evidenz geht die Leitliniengruppe davon aus, dass Qualifizierungsmaßnahmen für die Akteur*innen der Versorgungskette nach systematisch entwickelten Leitlinien und Expertenstandards erfolgen sollten.

5.1 Modelle der Versorgung Synthese 2011

In Deutschland wurden verschiedene Programme bzw. Modelle (Herber et al., 2009, Herber et al., 2008a, Herber et al., 2008b, Grothaus, 2009, Coerper et al., 2004) implementiert, für die jedoch bisher kaum Nachweise über Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen, 2009).

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche konnten zehn Arbeiten ermittelt werden, in denen die Wirksamkeit von bestehenden Konzepten bzw. deren Einzelinterventionen untersucht wurde (Panfil und Schümmelfelder, 2008, Edwards et al., 2009, Dorresteijn et al., 2010, Edwards et al., 2005, Stock et al., 2010, Seeley und Harding, 2008, Thurlby und Griffiths, 2002, Gordon et al., 2006, Valk et al., 2001, Morrell et al., 1998). Bei den in der Literatur beschriebenen Modellen zur Versorgung von Patient*innen mit Beinulzerationen handelt es sich um komplexe Interventionen mit multidisziplinärer und sektorenübergreifender Kooperation (z.B. zwischen klinischer und ambulanter Versorgung) (Edwards et al., 2009, Edwards et al., 2005, Dorresteijn et al., 2010, Heinen et al., 2006, Thurlby und Griffiths, 2002). Die Konzepte sind verschiedenartig und daher schwer vergleichbar (Dorresteijn et al., 2010, Panfil und Schümmelfelder, 2008). Hinzu kommt, dass ihre Übertragbarkeit in das deutsche Gesundheitssystem aufgrund abweichender Strukturen (z.B. Berufsordnungen) fraglich ist.

Tabelle 176: Vergleichbare Modelle/komplexe Interventionen

Evidenz	<p>1 RCT von Edwards et al. 2009 (Edwards et al., 2009)</p> <p>1 RCT Morrell et al. 1998 (Morrell et al., 1998)</p> <p>1 RCT Gordon et al. 2006 (Gordon et al., 2006)</p>
Modelle	<p><u>Edwards:</u></p> <p>„Patienten Empowerment Konzept“ (Lindsay Leg Club®): Patient*innenedukation (Strukturierte Information, Aufklärung, Beratung); paritätische Mitarbeit der Patient*innen; Einbezug in Leg Club (ähnlich einer Selbsthilfegruppe). Grundlage: Dokumentations- und Evaluationssystem, Wundversorgung nach leitliniengerechten Standards, Behandlungspfade, Schnittstellenmanagement; kooperativer multidisziplinärer Ansatz, Qualifizierung des Personals.</p> <p><u>Morrell:</u> Betrachtet werden die Effekte bezüglich der Wundheilung bei einer Behandlung in Form eines vierlagigen Kompressionsverbandes („four layer bandaging“) in einem klinischen Wundkompetenzzentrum (legclinic), im Vergleich zu den Effekten der herkömmlichen Behandlung im Setting der häuslichen Pflege.</p> <p><u>Gordon:</u> Kosteneffektivitätsanalyse eines in Australien umgesetzten Leg-Clinic- Modells.</p>
Hinweise zur Übertragbarkeit	<p>„Leg clinics bzw. leg clubs“ werden in England, Irland und Australien umgesetzt. Sie werden in der Regel von speziell ausgebildeten Pflegefachkräften (Clinical nurse specialists) geleitet und verzahnen die Sektoren Klinik und Gemeinde..</p>

Hintergrundtext:

Die RCT von Edwards et al. (Edwards et al., 2009) vergleicht eine Gruppe von 26 Teilnehmenden, die nach dem „Lindsay Leg Club®“-Modell behandelt werden (Interventionsgruppe) mit einer Kontrollgruppe von ebenfalls 26 Teilnehmenden, welche nach dem traditionellen klinischen Versorgungsmodell behandelt werden. Als Endpunkte werden Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), Wundheilung, Wundfläche, Schmerzen und Kosten untersucht. Die Ergebnisse der Studie bleiben aufgrund der geringen Teilnehmendenzahl mit Vorsicht zu interpretieren. Demnach ergeben sich für die Endpunkte Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens (index of activity of daily living score) und Schmerz statistisch signifikante Vorteile für die Interventionsgruppe. In Bezug auf die Abheilung des Ulcus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden (RR 1.5; 95%-KI 0,85 bis 2,66 (Edwards et al., 2009). Die Autor*innen errechnen eine Kostenersparnis

pro Person in der Interventionsgruppe (total costs per client) von 63 US\$ innerhalb von drei Monaten (Edwards et al., 2009).

Es gibt Hinweise aus einer in Australien durchgeführten Kostenanalyse (Gordon et al., 2006), dass sich das Modell kostenreduzierend auswirken kann. Hier konnte gegenüber der Verwendung des traditionellen Modells der Patient*innenversorgung durch ambulante Pflege ebenfalls aus Sicht des Leistungsanbieters bzw. der community eine Senkung der Kosten nachgewiesen werden (Gesamtkosten: AU\$ 515 in der Kontrollgruppe und AU\$ 322 in der Interventionsgruppe) (Gordon et al., 2006). Allerdings ist auch hier wieder kritisch anzumerken, dass die Studie eine kleine Studienpopulation untersucht hat (n = 56).

Eine weitere Studie vergleicht die wöchentliche (Kompressions-)Behandlung in einer Leg Ulcer Clinic mit herkömmlicher, in Großbritannien standardisierter, Behandlung im ambulanten Setting hinsichtlich der Kosten. Hier werden die positiven Ergebnisse ebenfalls bestätigt (Morrell et al., 1998). Die Evidenz ist jedoch aufgrund von Mängeln im Studiendesign (z. B. unklar beschriebene Randomisierung) von geringer Qualität.

Tabelle 177:GRADE Evidenzprofil Leg Club Model

Author(s): Edwards, E., Courtney, M., Finlayson, K., Shuter, P., Lindsay, E. 2009 Journal of Clinical Nursing. 18:1541-49 For cost data: Gordon, L., Edwards, H., Courtney, M., Finlayson K., Shuter P., Lindsay E., "A cost-effectiveness analysis of two community models of care for patients with venous leg ulcers." (2006). J. Wound Care 15(8):348-353

Date: 2010-07-07

Question: Should The Lindsay Leg Club model of care (emphasising socialisation and peer support) vs traditional community nursing model (individual home visits by a registered nurse) be used for chronic leg ulcers?

Settings:

Bibliography:

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							The Lindsay Leg Club model of care (emphasising socialisation and peer support)	traditional community nursing model (individual home visits by a registered nurse)	Relative (95% CI)	Absolute		
Quality of Life (follow-up 24 weeks; measured with: Spitzer's Quality of Life Index; range of scores: 0-10; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26	26	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ²	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Activities of Daily Living scores (follow-up 24 weeks; measured with: Activities of Daily Living (ADL) Scale; range of scores: 0-6; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26	26	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ³	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Number of ulcers healed (follow-up 24 weeks)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	15/26 (57.7%)	10/26 (38.5%)	RR 1.5 (0.85 to 2.66) ⁴	192 more per 1000 (from 58 fewer to 638 more) 0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Ulcer area (follow-up 24 weeks; measured with: cm²; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26	26	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ⁵	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Overall pain (follow-up 24 weeks; measured with: Medical Outcomes Study Pain Measures; range of scores: 0-100; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26	26	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ⁶	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Total costs to service provider (measured with: \$; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28	28	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ⁷	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Total costs to clients (measured with: \$; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28	28	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ⁸	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ Computer-based randomisation but allocation concealment was not adequate as participants and staff were not blinded to allocation. Blinding of assessors unclear. Groups do appear comparable at baseline.

² The intervention group's mean score improved significantly more than the control groups' mean score (Z=2.19, p=0.014).

³ There was a significant difference between the intervention and control group's mean Index of Activities of Daily Living scores (Z=1.70, p=0.044).

⁴ RR and CI not reported and have been calculated separately.

⁵ There was a significant difference between groups, with the intervention group mean ulcer area significantly smaller than that of the control group (Z=2.64, p=0.004).

⁶ Sequential analysis revealed that the intervention group mean scores had significantly greater decreases in the the overall total pain score (Z = 2.71, p = 0.003), Severity of Pain subscale (Z = 3.02, p = 0.001), and the Effect of Pain subscale, (Z = 2.65, p = 0.004) when compared with the control group.

⁷ The Leg Club incurred lower costs than home nursing by \$1727 (1066 Euro) over 3 months through lower personnel and vehicle leasing costs than normally generated by nurses travelling to clients' homes.

⁸ Over 3 months, mean bandage and dressing expenses were \$159 (98 Euro) for Leg Club participants and \$222 (137 Euro) for those receiving home nursing. Leg Club participants had shorter healing times, so their out-of-pocket costs over time were lower than those for patients receiving home nursing.

Ergebnisse allgemeiner Art zu Teilbereichen integrierter Versorgung incl. Schulung):

In einem Cochrane Review von Valk et al. 2005 (Valk et al., 2001) wird die Patient*innenedukation untersucht. Trotz geringer Anzahl an RCTs ergeben sich Hinweise, dass eine gezielte Patient*innenedukation einen positiven Effekt auf die Reduktion von Amputationen und Ulzerationen hat. Wissen und Verhalten können demnach innerhalb kurzer Zeit positiv beeinflusst werden (Valk et al., 2001). Auch andere Programme, die auf der Einbeziehung der Patient*innen fundieren, wie beispielsweise das „lively legs self-management“- Programm, geben Hinweise auf einen positiven Effekt auf die Wundheilung (Heinen et al., 2011). Die Compliance von CVI-Patient*innen bezüglich der Kompressionsversorgung und der Durchführung des Bewegungsprogramms (primäre Endpunkte) bewirkte nach Ansicht der Autor*innen eine positive Wirkung auf die Wundheilung. Auch aus anderen Artikeln ergeben sich Hinweise darauf, dass das Zusammenspiel unterschiedlicher Behandlungsmethoden und -ansätze einen positiven Einfluss auf die Rezidivrate von Ulzerationen hat (Finlayson et al., 2011) und die Liegezeit von Patient*innen in stationären Einrichtungen verringert (Wound care program keeps patients safe, out of hospital, 2011).

Die Nachhaltigkeit der Patient*innenedukation ist ungewiss, da die vorliegenden Studien zu kurze Nachbeobachtungszeiträume hatten, um dies abschließend beurteilen zu können.

Die Auswirkungen präventionsbezogener Elemente integrierter Versorgung wurden ebenfalls in einem Cochrane Review untersucht (Dorresteijn et al., 2010). Positive Effekte in Bezug auf die Amputationsrate (RR 0,30; 95 %-KI 0,13 bis 0,7) und die Entstehung von Ulzerationen konnten ermittelt werden. Das Ergebnis ist mit Vorsicht zu interpretieren, da die zugrunde liegenden Studien ein hohes Risiko für methodische Verzerrungen aufweisen (Dorresteijn et al., 2010).

Die Ergebnisse der oben genannten Studien stützen die Aussagen einer deutschsprachigen systematischen Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit von Wundkompetenzzentren (Panfil und Schümmelfelder, 2008). Ebenso lassen sich aus der vorliegenden Arbeit Hinweise ableiten, dass eine Schulung des Personals, ein angemessenes Assessment und eine evidenzbasierte Therapie einen positiven Effekt auf die Heilungsraten haben können (Panfil und Schümmelfelder, 2008).

Erste Ergebnisse zur Senkung der Kosten und Mortalität liegen auch aus dem in Deutschland umgesetzten DMP-Programm für Menschen mit Diabetes vor (Stock et al., 2010). Dieses Programm berücksichtigt Fußulzerationen im Rahmen eines umfassenden Konzeptes zur

Versorgung von Menschen mit Diabetes. Der Ansatz kombiniert leitliniengerechte Behandlungspfade auf Grundlage der Nationalen Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern et al., 2008), hausärztlich gesteuerter Versorgung und der Orientierung an Zielen, welche gemeinsam mit den Patient*innen erstellt wurden, sowie der Förderung des Patient*innenselbstmanagements (Stock et al., 2010).

5.2 Modelle integrierter Versorgung Synthese 2022

Durch die Literaturrecherche wurden fünf RCTs (Keller-Senn et al., 2015, McBride et al., 2016, Joaquim et al., 2017, Zwarenstein et al., 2017, Chen et al., 2020) und zwei systematische Übersichtsarbeiten (Abu Ghazaleh et al., 2018, Cadth, 2013) gefunden. Vier RCTs (Keller-Senn et al., 2015, McBride et al., 2016, Joaquim et al., 2017, Chen et al., 2020) beinhalten weniger als 100 Personen und wurden ausgeschlossen. Eine Meta-Analyse war aufgrund großer methodischer und klinischer Heterogenität nicht möglich.

Die systematische Übersichtsarbeit (Cadth, 2013) gibt Empfehlungen zur optimalen Versorgung von Menschen mit chronischen Beinwunden. Eingeschlossen wurden vier evidenzbasierte Leitlinien und eine nicht-randomisierte Kohortenstudie. Untersucht wurde Literatur ab 2009. Leitlinien aus Kanada, den USA, Schottland und Irland heben die Notwendigkeit der multiprofessionellen Versorgung von Personen mit diabetischen, venösen oder arteriellen Beinulcera hervor, ebenso sei die Einbeziehung der Familie und des sozialen Umfelds wichtig für eine optimale Behandlung. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit (Abu Ghazaleh et al., 2018) untersuchte die Effekte von „Leg Ulcer“-Kliniken in der ambulanten Versorgung. Abu Ghazaleh et al. konnten jedoch keine RCTs identifizieren, die nach 2012 publiziert wurden. Es erfolgte daher keine AMSTAR-Bewertung der beiden Übersichtsarbeiten.

Zwarenstein et al. (Zwarenstein et al., 2017) untersuchten in einer groß angelegten Cluster-randomisierten Studie eine integrierte Versorgungsform in Kanada. Die Intervention beinhaltete Case Management, koordiniertes multidisziplinäres Assessment, Navigation der Teilnehmenden durch das Gesundheitssystem, gebündelte Kostenerstattung, integrierte klinische Versorgung (integrated clinical service delivery) und klinische Best-Practice-Standards. In der clusterweise zugeteilten Interventionsgruppe erhielten die TN einen individuellen evidenzbasierten Behandlungsplan, welcher - basierend auf Überweisungsinformationen - durch externe Case Manager*innen erstellt und durch die behandelnden Ärzte oder Ärztinnen bzw. delegierte Pflegekräfte bestätigt wurde. Der klinische

Verlauf wurde im Rahmen von individuellen Meilensteinen zur Wundheilung und generellen Gesundheitsbedarfen von klinischer Seite und durch die Case Manager*innen überwacht. Zeigten sich keine Verbesserungen oder wurden die erforderlichen Maßnahmen nicht umgesetzt, griffen diese ein. Neben Personen mit Pilonidalsinus wurden Personen mit DFU eingeschlossen. Der Behandlungspfad für DFU enthält hinterlegte Leitlinien, Ziele und Prozessevaluationskriterien sowie entsprechende Handlungsmaßnahmen bei Implementierungsproblemen (Community Care Access Centre und Ontario Association of Community Care Access Centres, 2013). Es ist nicht klar beschrieben, ob die TN in den „Home Care“-Zentren ambulant oder klinisch behandelt wurden. Auch die Zielgröße „erfolgreiche Entlassung“ und der Zusammenhang zu einer abgeheilten Wunde ist nicht beschrieben (daher Abwertung GRADE wegen imprecision). Ein Großteil der Daten basiert zudem auf Abrechnungsdaten. In der Kaplan-Meier-Analyse (adjustiert und ITT) zeigt sich kein Unterschied im primären Endpunkt „Entlassung aus der Behandlung“. (adj. HR 1,05, (95% KI 0,94-1,17), niedrige Qualität der Evidenz). In beiden Gruppen wurden Personen nach ca. 23-26 Tagen entlassen. Zwarenstein et al. räumen ein, dass die komplexe Intervention nicht in allen Komponenten wie geplant umgesetzt und daher der Wirksamkeitsnachweis verfehlt wurde. Weitere Endpunkte sind nicht erfasst. GRADE siehe Tabelle 178.

Tabelle 178: Komplexe Versorgungsform vs. Standardversorgung bei DFU

Bibliographie: Zwarenstein et al. (2017)

Certainty assessment							N _e der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
N _e der Stud ien	Studien design	Risiko für Bias	Inkonsis tenz	Indirekth eit	Fehlend e Genauig keit	Ande re Fakt oren	Komplexe Versorgun gsform	Standardver sorgung	Relativ (95% KI)	Abs olut (95 % KI)		

Erfolgreiche Entlassung aus der Versorgungsform

Certainty assessment							№ der Patient*innen		Wirkung		Certa inty	Wichti gkeit
№ der Stud ien	Studien design	Risiko für Bias	Inkonsis tenz	Indirekth eit	Fehlend e Genauig keit	Ande re Fakt oren	Komplexe Versorgun gsform	Standardver sorgung	Relativ (95% KI)	Abs olut (95 % KI)		
1 ^a	randomis ierte klinische Studien	Schwerwi egend ^b	nicht schwerwi egend	Schwerwi egend ^c	nicht schwerwi egend	keine	5997 Teilnehme nde	6066 Teilnehmend e	HR 1.05 (0.94 bis 1.17) [Erfolgreic he Entlassun g aus der Versorgun gsform] ^d	10 mehr pro 1.00 0 (von 14 weni ger bis 30 mehr)	⊕⊕ ○○ Niedri g	
							-	91.0%		10 mehr pro 1.00 0 (von 14 weni ger bis 30 mehr)		

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

a. Zwarenstein 2017

b. Randomisierung ok aber keine Verblindung. Zum Endpunkt jedoch passend (da dieser auf Abrechnungsdaten zu abgeschlossener Behandlung beruht und objektiv erhoben wurde.). Intervention wurde nicht wie geplant umgesetzt.

c. Outcomedefinition und Zusammenhang mit wundrelevanten Parametern unklar. Behandlung unklar. Administrative Daten.

d. adjustiert für ländl. Wohngegend, Alter, Geschlecht, Einkommen und Komorbiditäten. ITT

5.3 Ergebnisse aus indirekter Evidenz

Ergebnisse aus indirekter Evidenz wurden in der Evidenzsynthese 2022 nicht zusammengefasst. An dieser Stelle sei hierfür auf die Cochrane Reviews der Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) Group verwiesen (Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC)).

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Abbruzzese, L., Rizzo, L., Fanelli, G., Tedeschi, A., Scatena, A., Goretti, C., Macchiarini, S. & Piaggese, A. 2009. Effectiveness and safety of a novel gel dressing in the management of neuropathic leg ulcers in diabetic patients: a prospective double-blind randomized trial. *International Journal of Lower Extremity Wounds.*, 8, 134-140.
- Abidia, A., Laden, G., Kuhan, G., Johnson, B. F., Wilkinson, A. R., Renwick, P. M., Masson, E. A. & McCollum, P. T. 2003. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur.J Vasc.Endovasc.Surg.*, 25, 513-518.
- Abu Ghazaleh, H., Artom, M. & Sturt, J. 2018. A systematic review of community Leg Clubs for patients with chronic leg ulcers. *Prim Health Care Res Dev*, 1-10.
- Agency for Healthcare Research + Quality (AHRQ) 2005. Assessment and management of venous leg ulcers. Registered Nurses Association of Ontario (RNAO). NGC:11508 13. In: GIN (ed.).
- Al-Kurdi, D., Bell-Syer, S. E. M. & Flemming, K. 2008. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*, Issue 1.
- Alayat, M. S., El-Sodany, A. M., Ebid, A. A., Shousha, T. M., Abdelgalil, A. A., Alhasan, H. & Alshehri, M. A. 2018. Efficacy of high intensity laser therapy in the management of foot ulcers: a systematic review. *J Phys Ther Sci*, 30, 1341-1345.
- Alexander, B. R., Murphy, K. E., Gallagher, J., Farrell, G. F. & Taggart, G. 2011. Gelation time, homogeneity, and rupture testing of alginate-calcium carbonate-hydrogen peroxide gels for use as wound dressings. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*.
- Alvarez, O. M., Phillips, T. J., Menzoian, J. O., Patel, M. & Andriessen, A. 2012. An RCT to compare a bio-cellulose wound dressing with a non-adherent dressing in VLU. *Journal of Wound Care*, 448-53.
- Alvarez, O. M., Smith, T., Gilbert, T. W., Onumah, N. J., Wendelken, M. E., Parker, R. & Markowitz, L. 2017. Diabetic Foot Ulcers Treated With Porcine Urinary Bladder Extracellular Matrix and Total Contact Cast: Interim Analysis of a Randomized, Controlled Trial. *Wounds*.
- Alvarez, O. M., Wendelken, M. E. & Granick, M. S. 2019. Debridement of Venous Leg Ulcers With Direct-Contact, Low-Frequency Ultrasound: Results of a Randomized, Prospective, Controlled, Clinical Trial. *Eplasty*, 19, pb2.
- Amato, B., Farina, M. A., Campisi, S., Ciliberti, M., Donna, V. D., Florio, A., Grasso, A., Miranda, R., Pompeo, F., Farina, E., Serra, R., Cirocchi, R., Calemma, F., Rocca, A. & Compagna, R. 2019. CGF Treatment of Leg Ulcers: a Randomized Controlled Trial. *Open Med (Wars)*, 14, 959-967.
- Andersen, A. S., Joergensen, B., Bjarnsholt, T., Johansen, H., Karlsmark, T., Givskov, M. & Kroghfelt, K. A. 2010. Quorum-sensing-regulated virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* are toxic to *Lucilia sericata* maggots. *Microbiology.*, 156, 400-407.
- Andersen, K. E., Franken, C. P. M., Gad, P., Larsen, A. M., Larsen, J. R., van Neer, P. A. F., Vuerstaek, J., Wuite, J. & Neumann, H. A. M. 2002. A randomized, controlled study to compare the effectiveness of two foam dressings in the management of lower leg ulcers. *Ostomy Wound Management*, 48, 34.
- Andriessen, A., Polignano, R. & Abel, M. 2009. Monitoring the microcirculation to evaluate dressing performance in patients with venous leg ulcers. *J Wound Care*, 18, 145-50.
- Apelqvist, J. & Ragnarson Tennvall, G. 1996. Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomer iodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial. *Acta Derm Venereol*, 76, 231-5.
- APOFit Arzneimittelvertrieb GmbH 2010. Produktinformation Medihoney.
- Arapoglou, V., Katsenis, K., Syrigos, K. N., Dimakakos, E. P., Zakopoulou, N., Tsoutsos, D., Gjødtsbøl, K., Glynn, C., Schäfer, E. & Petersen, B. 2011. Analgesic efficacy of an ibuprofen-releasing foam

- dressing compared with local best practice for painful exuding wounds. *Journal of Wound Care*, 20, 319-325.
- Arenbergerova, M., Engels, P., Gkalpakiotis, S., Dubska, Z. & Arenberger, P. 2013. [Topical hemoglobin promotes wound healing of patients with venous leg ulcers]. *Hautarzt*, 64, 180-6.
- Argenta, L. C. & Morykwas, M. J. 1997. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann.Plast.Surg.*, 38, 563-576.
- Armstrong, D. G., Galiano, R. D., Orgill, D. P., Glat, P. M., Carter, M. J., Di Domenico, L. A., Reyzelman, A. M. & Zelen, C. M. 2022. Multi-centre prospective randomised controlled clinical trial to evaluate a bioactive split thickness skin allograft vs standard of care in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*.
- Armstrong, D. G. & Lavery, L. A. 2005. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.*, 366, 1704-1710.
- Armstrong, D. G., Marston, W. A., Reyzelman, A. M. & Kirsner, R. S. 2011. Comparison of negative pressure wound therapy with an ultraportable mechanically powered device vs. traditional electrically powered device for the treatment of chronic lower extremity ulcers: a multicenter randomized-controlled trial. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 173-80.
- Armstrong, D. G., Marston, W. A., Reyzelman, A. M. & Kirsner, R. S. 2012. Comparative effectiveness of mechanically and electrically powered negative pressure wound therapy devices: a multicenter randomized controlled trial. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 332-41.
- Arnold, T. E., Stanley, J. C., Fellows, E. P., Moncada, G. A., Allen, R., Hutchinson, J. J., Swartz, W. M., Bolton, L. L., Vickers, C. F. & Kerstein, M. D. 1994. Prospective, multicenter study of managing lower extremity venous ulcers. *Annals of Vascular Surgery*, 8, 356-62.
- Asadi, M. R., Torkaman, G., Mohajeri-Tehrani, M. R. & Hedayati, M. 2015. Effects of electrical stimulation on the management of ischemic diabetic foot ulcers. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 7-14.
- Assadian, O., Ousey, K. J., Daeschlein, G., Kramer, A., Parker, C., Tanner, J. & Leaper, D. J. 2019. Effects and safety of atmospheric low-temperature plasma on bacterial reduction in chronic wounds and wound size reduction: A systematic review and meta-analysis. *International Wound Journal*, 16, 103-111.
- Augustin, M., Herberger, K., Kroeger, K., Muentner, K. C., Goepel, L. & Rychlik, R. 2016. Cost-effectiveness of treating vascular leg ulcers with UrgoStart((R)) and UrgoCell((R)) Contact. *Int Wound J*, 13, 82-7.
- Aziz, Z. & Cullum, N. 2015. Electromagnetic therapy for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- B. Braun Melsungen GmbH 2009. Fachinformation Braunovidon Salbe. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
- Backhouse, C. M., Blair, S. D., Savage, A. P., Walton, J. & McCollum, C. N. 1987. Controlled trial of occlusive dressings in healing chronic venous ulcers. *British Journal of Surgery.*, 74, 626-627.
- Baker, N. R. & Creevy, J. 1993. A randomised comparative pilot study to evaluate Allevyn hydrocellular dressings and Sorbsan calcium -alginate dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *Unpublished*.
- Baldry, M. G. 1983. The bactericidal, fungicidal and sporicidal properties of hydrogen peroxide and peracetic acid. *Journal of applied bacteriology*, 54, 417-423.
- Balingit, P. P., Armstrong, D. G., Reyzelman, A. M., Bolton, L., Verco, S. J., Rodgers, K. E., Nigh, K. A. & diZerega, G. S. 2012. NorLeu3-A(1-7) stimulation of diabetic foot ulcer healing: results of a randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 482-90.

- Banerjee, A. K., Levy, D. W. & Rawlinson, D. 1997. Leg ulcers: A comparative study of Synthaderm and conventional dressings. *Care of the Elderly. Care of the Elderly*, 5-123.
- Banks, V., Hagelstein, S., Bale, S. & Harding, K. G. 1996. A comparison of a new polyurethane dressing versus a hydrocellular dressing in the treatment of moderate to heavily exuding wounds. Symposium on Advanced Wound Care and Medical Research. *Forum on Wound Repair*, 113.
- Barbaud, A., Collet, E., Le Coz, C. J., Meaume, S. & Gillois, P. 2009. Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicentre study carried out in 423 patients and proposal for an updated series of patch tests. *Contact Dermatitis*, 60, 279-87.
- Barber, C., Watt, A., Pham, C., Maddern, G., Penington, A., Mutimer, K. & Edwards, M. 2006. Bioengineered skin substitutes for the management of wounds: a systematic review. *Report*, 118.
- Baroni, G., Porro, T., Faglia, E., Pizzi, G., Mastropasqua, A., Oriani, G., Pedesini, G. & Favales, F. 1987. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care.*, 10, 81-86.
- Bastami, S., Frodin, T., Ahlner, J. & Uppugunduri, S. 2012. Topical morphine gel in the treatment of painful leg ulcers, a double-blind, placebo-controlled clinical trial: a pilot study. *International wound journal*, 9, 419-27.
- Beheshti, A., Shafiqh, Y., Parsa, H. & Zangivand, A. A. 2014. Comparison of high-frequency and MIST ultrasound therapy for the healing of venous leg ulcers. *Adv Clin Exp Med*, 23, 969-75.
- Belcaro, G., Cesarone, M. R., Errichi, B. M., Ricci, A., Dugall, M., Pellegrini, L., Ledda, A. & Grossi, M. G. 2010. Venous and diabetic ulcerations: management with topical multivalent silver oxide ointment. *Panminerva Medica*, 52, 37-42.
- Bergqvist, K., Almhojd, U., Herrmann, I. & Eliasson, B. 2016. The role of chloramines in treatment of diabetic foot ulcers: An exploratory multicentre randomised controlled trial. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 2.
- Bhansali, A., Venkatesh, S., Dutta, P., Dhillon, M. S., Das, S. & Agrawal, A. 2009. Which is the better option: recombinant human PDGF-BB 0.01% gel or standard wound care, in diabetic neuropathic large plantar ulcers off-loaded by a customized contact cast? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83, e13-6.
- Bianchi, C., Cazzell, S., Vayser, D., Reyzelman, A. M., Dosluoglu, H. & Tovmassian, G. 2018. A multicentre randomised controlled trial evaluating the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane (EpiFix®) allograft for the treatment of venous leg ulcers. *International Wound Journal*, 15, 114-122.
- Bihari, I. & Mester, A. R. 1989. The biostimulative effect of low level laser therapy of long-standing crural ulcers using helium neon laser, helium neon plus infrared lasers, and noncoherent light: Preliminary report of a randomized double blind comparative study. *Laser Therapy*, 1, 97-98.
- Bishop, J. B., Phillips, L. G., Mustoe, T. A., VanderZee, A. J., Wiersema, L., Roach, D. E., Heggens, J. P., Hill, D. P. J., Taylor, E. L. & Robson, M. C. 1992. A prospective randomized evaluator-blinded trial of two potential wound healing agents for the treatment of venous stasis ulcers. *Journal of Vascular Surgery.*, 16, 251-257.
- Blair, S. D., Backhouse, C. M., Wright, D. D., Riddle, E. & McCollum, C. N. 1988. Do dressings influence the healing of chronic venous ulcers? *Phlebology*, 3, 129-134.
- Blair, S. D., Jarvis, P., Salmon, M. & McCollum, C. 1990. Clinical trial of calcium alginate haemostatic swabs. *Br J Surg*, 77, 568-70.
- Blume, P. A., Walters, J., Payne, W., Ayala, J. & Lantis, J. 2008. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care.*, 31, 631-636.
- Bowling, F. L., Crews, R. T., Salgami, E., Armstrong, D. G. & Boulton, A. J. 2011. The use of superoxidized aqueous solution versus saline as a replacement solution in the versajet lavage system in chronic diabetic foot ulcers: a pilot study. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 101, 124-126.

- Bowszyc, J., Bowszyc-Dmochowska, M., Kazmierowski, M., Ben-Amer, H. M., Garbowska, T. & Harding, E. 1995. Comparison of two dressings in the treatment of venous leg ulcers. *Journal of Wound Care*, 4, 106-10.
- Brehmer, F., Haenssle, H. A., Daeschlein, G., Ahmed, R., Pfeiffer, S., Görlitz, A., Simon, D., Schön, M. P., Wandke, D. & Emmert, S. 2015. Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm®) VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 148-55.
- Brenner S, Barnett L & Crick, F. H. C. 1961. The theory of mutagenesis. *J Mol Biol*, 3, 121-124.
- Briggs, M. & Nelson, E. A. 2010. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Briggs, M., Nelson, E. A. & Martyn-St James, M. 2012. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Broderick, C., Pagnamenta, F. & Forster, R. 2020. Dressings and topical agents for arterial leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Brouwer, R. J., Lalieu, R. C., Hoencamp, R., van Hulst, R. A. & Ubbink, D. T. 2020. A systematic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency. *J Vasc Surg*, 71, 682-692.e1.
- Buchberger, B., Follmann, M., Freyer, D., Huppertz, H., Ehm, A. & Wasem, J. 2010. The importance of growth factors for the treatment of chronic wounds in the case of diabetic foot ulcers. *GMS Health Technology Assessment*, 6, Doc12.
- Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2008. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Fusskomplikationen (NVL Typ-2-Diabetes Fusskomplikationen)
- Bundesministerium der Justiz 2006. Trinkwasserverordnung vom 21. Mai 2001 (BGBl. I S. 959), die durch Artikel 363 der Verordnung vom 31. Oktober 2006 (BGBl. I S. 2407) geändert worden ist.
- Burckhardt, M. & Nink-Grebe, B. 2009. Die Bedeutung der akkreditierten Zertifizierung von Personen, die in der Wundbehandlung tätig sind. *Zeitschrift für Wundheilung*, 14, 182-189.
- Burd, A., Kwok, C. H., Hung, S. C., Chan, H. S., Gu, H., Lam, W. K. & Huang, L. 2007. A comparative study of the cytotoxicity of silver-based dressings in monolayer cell, tissue explant, and animal models. *Wound.Repair Regen.*, 15, 94-104.
- Burks, R. I. 1998. Povidone-iodine solution in wound treatment. *Physical Therapy*, 78, 212-8.
- Cadth. 2013. Optimal care of chronic, non-healing, lower extremity wounds: a review of clinical evidence and guidelines (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hta.32014000854/frame.html>.
- Caetano, K. S., Frade, M. A. C., Minatel, D. G., Santana, L. A. & Enwemeka, C. S. 2009. Phototherapy improves healing of chronic venous ulcers. *Photomedicine and Laser Surgery*, 27, 111-8.
- Callam, M. J. 1992. Trial of ultrasound in the treatment of chronic leg ulceration. 5th Annual Symposium on Advanced Wound Care; 23-25 April; New Orleans, Louisiana 124.
- Callam, M. J., Dale, J. J., Ruckley, C. V. & Harper, D. R. 1986. Trial of ultrasound in the treatment of chronic leg ulceration. *Phlebology*, 625-626.
- Callam, M. J., Harper, D. R., Dale, J. J., Brown, D., Gibson, B., Prescott, R. J. & Ruckley, C. V. 1992. Lothian and Forth Valley leg ulcer healing trial. Part 2: Knitted viscose dressing versus a hydrocellular dressing in the treatment of chronic leg ulceration. *Phlebology*, 7, 142-145.
- Callam, M. J., Harper, D. R., Dale, J. J., Ruckley, C. V. & Prescott, R. J. 1987. A controlled trial of weekly ultrasound therapy in chronic leg ulceration. *Lancet*, 2, 204-6.

- Cameron, J., Hoffman, D., Wilson, J. & Cherry, G. 2005. Comparison of two peri-wound skin protectants in venous leg ulcers: a randomised controlled trial. *J.Wound Care.*, 14, 233-236.
- Capes, A., Carville, K., Smith, J. & Maguire, C. 2020. Efficacy of monofilament pads, microfibre pads and gauze for mechanical debridement. *Journal of wound care*, 29, 79-.
- Caputo, W. J., Beggs, D. J., DeFede, J. L., Simm, L. & Dharma, H. 2008. A prospective randomised controlled clinical trial comparing hydrosurgery debridement with conventional surgical debridement in lower extremity ulcers. *International Wound Journal.*, 5, 288-294.
- Cardinal, M., Eisenbud, D. E., Armstrong, D. G., Zelen, C., Driver, V., Attinger, C., Phillips, T. & Harding, K. 2009. Serial surgical debridement: a retrospective study on clinical outcomes in chronic lower extremity wounds. *Wound Repair & Regeneration.*, 17, 306-311.
- Carter, M. J., Tingley-Kelley, K. & Warriner, I. R. A. 2010. Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63, 668-679.
- Cazzell, S. 2019. A Randomized Controlled Trial Comparing a Human Acellular Dermal Matrix Versus Conventional Care for the Treatment of Venous Leg Ulcers. *Wounds*, 31, 68-74.
- Cazzell, S. M., Lange, D. L., Dickerson, J. & Slade, H. B. 2015. The Management of Diabetic Foot Ulcers with Porcine Small Intestine Submucosa Tri-Layer Matrix: A Randomized Controlled Trial. *Advances in Wound Care*, 711-8.
- Charles, H., Callicot, C., Mathurin, D., Ballard, K. & Hart, J. 2002. Randomised, comparative study of three primary dressings for the treatment of venous ulcers. *Br.J.Community Nurs.*, 7, 48-54.
- Chen, C. Y., Wu, R. W., Hsu, M. C., Hsieh, C. J. & Chou, M. C. 2017. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: a Randomized Controlled Trial. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of the wound, ostomy and continence nurses society*, 44, 536-545.
- Chen, H., Cai, C. & Xie, J. 2020. The effect of an intensive patients' education program on anxiety, depression and patient global assessment in diabetic foot ulcer patients with Wagner grade 1/2: A randomized, controlled study. *Medicine (Baltimore)*, 99, e18480.
- Chicone, G., Fernandes de Carvalho, V. & Oliveira Paggiaro, A. 2018. Use of Oxidized Regenerated Cellulose/Collagen Matrix in Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. *Advances in Skin & Wound Care*, 31, 66-71.
- Chiglashvili, D. S. & Istomin, D. A. 2004. Complex treatment of patients with the diabetic foot. *Klin.Med (Mosk)*. 82, 66-69.
- Clever, H. U. & Dreyer, M. 1995. Comparing two wound dressings for the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *5th European conference on advances in wound management*. Harrogate, UK.
- Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). *About us* [Online]. Available: <https://epoc.cochrane.org/about-us> [Accessed 12.08.2022].
- Coerper, S., Wicke, C., Pfeffer, F., Koveker, G. & Becker, H. D. 2004. Documentation of 7051 chronic wounds using a new computerized system within a network of wound care centers. *Arch.Surg.*, 139, 251-258.
- Coloplast GmbH. 2010. *Schaumverband mit Ibuprofen* [Online]. Available: <http://www.coloplast.de/produkte/wundversorgung/uebersichtnachproduktgruppen/schaumverbandmitibuprofen/biatain%20ibu/anwendung/pages/anwendung.aspx> [Accessed 12.12.2010].
- Community Care Access Centre & Ontario Association of Community Care Access Centres. 2013. *Diabetic Foot Ulcer Outcome-Based Pathway*. Available: http://healthcareathome.ca/serviceproviders/en/Documents/DiabeticFootUlcer_V1.pdf.
- Cooper, B. & Bachoo, P. 2018. Extracorporeal shock wave therapy for the healing and management of venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

- Cooper, R. A., Molan, P. C. & Harding, K. G. 1999. Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds. *J R.Soc.Med.*, 92, 283-285.
- Crous, L. C. & Malherbe, C. P. 1988. Laser and ultraviolet light irradiation in the treatment of chronic ulcers. *South African Journal of Physiotherapy*, 44, 73-77.
- Cullen, B. M., Serena, T. E., Gibson, M. C., Snyder, R. J., Hanft, J. R. & Yaakov, R. A. 2017. Randomized Controlled Trial Comparing Collagen/ Oxidized Regenerated Cellulose/Silver to Standard of Care in the Management of Venous Leg Ulcers. *Advances in Skin & Wound Care*, 30, 464-468.
- Cullum, N. & Liu, Z. 2017. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Cullum, N. A., Al-Kurdi, D. & Bell-Syer, S. E. 2010. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane.Database.Syst.Rev*.
- Cuomo, R., D'Aniello, C., Grimaldi, L., Nisi, G., Botteri, G., Zerini, I. & Brandi, C. 2015. EMLA and Lidocaine Spray: A Comparison for Surgical Debridement in Venous Leg Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 4, 358-361.
- d'Agostino, B., La Rosa, C. & Zanelli, C. 1961. Attivit antibatterica di mieli Siciliani [Antibacterial activity of Sicilian honeys]. *Quad Nutr*, 21, 30-44.
- d'Hemecourt, P. A., Smiell, J. M. & Karim, M. R. 1998. Sodium carboxymethylcellulose aqueous-based gel vs. becaplermin gel in patients with nonhealing lower extremity diabetic ulcers. *Wounds: A Compendium of Clinical Research & Practice*, 10, 69-75.
- Daroui, P., Desai, S. D., Li, T. K., Liu, A. A. & Liu, L. F. 2004. Hydrogen peroxide induces topoisomerase I-mediated DNA damage and cell death. *J Biol.Chem.*, 279, 14587-14594.
- Dat Anthony, D., Poon, F., Pham Kim, B. T. & Doust, J. 2012. Aloe vera for treating acute and chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Davies, C. E., Woolfrey, G., Hogg, N., Dyer, J., Cooper, A., Waldron, J., Bulbulia, R., Whyman, M. R. & Poskitt, K. R. 2015. Maggots as a wound debridement agent for chronic venous leg ulcers under graduated compression bandages: A randomised controlled trial. *Phlebology*, 693-9.
- de Alencar Fonseca Santos, J., Campelo, M. B. D., de Oliveira, R. A., Nicolau, R. A., Rezende, V. E. A. & Arisawa EÂ, L. Effects of Low-Power Light Therapy on the Tissue Repair Process of Chronic Wounds in Diabetic Feet. *Photomed Laser Surg*, 36, 298-304.
- de Araujo, I. C., Defune, E., Abbade, L. P., Miot, H. A., Bertanha, M., de Carvalho, L. R., Ferreira, R. R. & Yoshida, W. B. 2016. Fibrin gel versus papain gel in the healing of chronic venous ulcers: A double-blind randomized controlled trial. *Phlebology*.
- del Pino-Sedeño, T., Trujillo-Martín, M. M., Andia, I., Aragón-Sánchez, J., Herrera-Ramos, E., Iruzubieta Barragán, F. J. & Serrano-Aguilar, P. 2019. Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Wound Repair and Regeneration*, 27, 170-182.
- Dereure, O., Czubek, M. & Combemale, P. 2012. Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers: a double-blind RCT. *Journal of wound care*, 21, 131-139.
- Dermapharm AG 2007. Fachinformation - Rivanol 1,0 g - Tablette zur Herstellung einer Lösung zur Anwendung auf der Haut.
- Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (DGP) 2008. Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum. S3-LL. AWMF-Registernr.: 037/009.
- Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP) 2008. *Expertenstandard zur Pflege von Menschen mit chronischen Wunden*, Osnabrück.
- Di Mauro, C., Ossino, A. M., Trefiletti, M., Polosa, P. & Beghe, F. 1991. Lyophilized collagen in the treatment of diabetic ulcers. *Drugs Exp.Clin.Res.*, 17, 371-373.
- DiDomenico, L. A., Orgill, D. P., Galiano, R. D., Serena, T. E., Carter, M. J., Kaufman, J. P., Young, N. J., Jacobs, A. M. & Zelen, C. M. 2018. Use of an aseptically processed, dehydrated human amnion and chorion membrane improves likelihood and rate of healing in chronic diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, multi-centre clinical trial in 80 patients. *Int Wound J*, 15, 950-957.

- DiDomenico, L. A., Orgill, D. P., Galiano, R. D., Serena, T. E., Carter, M. J., Kaufman, J. P., Young, N. J. & Zelen, C. M. 2016. Aseptically Processed Placental Membrane Improves Healing of Diabetic Foot Ulcerations: Prospective, Randomized Clinical Trial. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 4, e1095.
- Dimakakos, E. P., Katsenis, K., Kalemikerakis, J., Arkadopoulos, N., Mylonas, S., Arapoglou, V., Tsiganis, T. & Kotis, T. 2009. Infected Venous Leg Ulcers: Management With Silver-releasing Foam Dressing. *Wounds*, 21, 4-8.
- Dini, V., Janowska, A., Oranges, T., De Pascalis, A., Iannone, M. & Romanelli, M. 2020. Surrounding skin management in venous leg ulcers: A systematic review. *J Tissue Viability*, 29, 169-175.
- Dini, V., Romanelli, M., Andriessen, A., Barbanera, S., Bertone, M. S., Brilli, C. & Abel, M. 2013. Improvement of periulcer skin condition in venous leg ulcer patients: prospective, randomized, controlled, single-blinded clinical trial comparing a biosynthetic cellulose dressing with a foam dressing. *Advances in skin & wound care*, 352-9.
- Dissemond, J., Augustin, M., Dietlein, M., Faust, U., Keuthage, W., Lobmann, R., Münter, K. C., Strohal, R., Stücker, M., Traber, J., Vanscheidt, W. & Läuchli, S. 2020. Efficacy of MMP-inhibiting wound dressings in the treatment of chronic wounds: a systematic review. *J Wound Care*, 29, 102-118.
- Djavid, G. E., Tabaie, S. M., Tajali, S. B., Totouchi, M., Farhoud, A., Fateh, M., Ghafghazi, M., Koosha, M. & Taghizadeh, S. 2020. Application of a collagen matrix dressing on a neuropathic diabetic foot ulcer: a randomised control trial. *J Wound Care*, 29, S13-s18.
- Doctor, N., Pandya, S. & Supe, A. 1992. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad.Med.*, 38, 112-4, 111.
- Dolibog, P., Franek, A., Tardaj, J., Blaszcak, E. & Cierpka, L. 2008. Efficiency of therapeutic ultrasound for healing venous leg ulcers in surgical treated patients. *Wounds*, 20, 334-40.
- Donaghue, V. M., Chrzan, J. S., Rosenblum, B. I., Giurini, J. M., Habershaw, G. M. & Veves, A. 1998. Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. *Advances in Wound Care*, 11, 114-9.
- Dorresteijn, J. A., Kriegsman, D. M. & Valk, G. D. 2010. Complex interventions for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, %20;, CD007610.
- Driver, V. R., Reyzelman, A., Kawalec, J. & French, M. 2017. A Prospective, Randomized, Blinded, Controlled Trial Comparing Transdermal Continuous Oxygen Delivery to Moist Wound Therapy for the Treatment o Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy Wound Management*, 63, 12-28.
- Dumville, J. C., Deshpande, S., O'Meara, S. & Speak, K. 2013a. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Dumville, J. C., Lipsky, B. A., Hoey, C., Cruciani, M., Fiscon, M. & Xia, J. 2017. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Dumville, J. C., O'Meara, S., Deshpande, S. & Speak, K. 2013b. Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Dumville, J. C., O'Meara, S., Deshpande, S. & Speak, K. 2013c. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Dumville, J. C., Worthy, G., Soares, M. O., Bland, J. M., Cullum, N., Dowson, C., Iglesias, C., McCaughan, D., Mitchell, J. L., Nelson, E. A., Torgerson, D. J. & Ven, U. S. I. I. t. 2009. VenUS II: a randomised controlled trial of larval therapy in the management of leg ulcers. *Health Technology Assessment*, 13, 1-206.
- Dumville Jo, C., Deshpande, S., O'Meara, S. & Speak, K. 2013. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Dumville Jo, C., Deshpande, S., O'Meara, S. & Speak, K. 2013a. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2011 Issue 9 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD009111.pub2*.

- Dumville Jo, C., Land, L., Evans, D. & Peinemann, F. 2015. Negative pressure wound therapy for treating leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Dunning, G. 2007. Emollients: application of topical treatments to the skin. *British Journal of Nursing*, 16, 1342-1345.
- Edmonds, M., Lazaro-Martinez, J. L., Alfayate-Garcia, J. M., Martini, J., Petit, J. M., Rayman, G., Lobmann, R., Uccioli, L., Sauvadet, A., Bohbot, S. & et al. 2018. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *The lancet diabetes and endocrinology*, 6.
- Edwards, H., Courtney, M., Finlayson, K., Lindsay, E., Lewis, C., Shuter, P. & Chang, A. 2005. Chronic venous leg ulcers: effect of a community nursing intervention on pain and healing. *Nursing Standard*, 19, 47-54.
- Edwards, H., Courtney, M., Finlayson, K., Shuter, P. & Lindsay, E. 2009. A randomised controlled trial of a community nursing intervention: improved quality of life and healing for clients with chronic leg ulcers. *Journal of Clinical Nursing*, 18, 1541-1549.
- Edwards, J. & Stapley, S. 2010. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Eginton, M. T., Brown, K. R., Seabrook, G. R., Towne, J. B. & Cambria, R. A. 2003. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann.Vasc.Surg.*, 17, 645-649.
- Elraiyah, T., Domecq, J. P., Prutsky, G., Tsapas, A., Nabhan, M., Frykberg, R. G., Hasan, R., Firwana, B., Prokop, L. J. & Murad, M. H. 2016. A systematic review and meta-analysis of debridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *Journal of Vascular Surgery*, 63, 37S-45S e1-2.
- Elsaid, A., El-Said, M., Emile, S., Youssef, M., Khafagy, W. & Elshobaky, A. 2020. Randomized Controlled Trial on Autologous Platelet-Rich Plasma Versus Saline Dressing in Treatment of Non-healing Diabetic Foot Ulcers. *World J Surg*, 44, 1294-1301.
- Eriksson, S. V., Lundeberg, T. & Malm, M. 1991. A placebo controlled trial of ultrasound therapy in chronic leg ulceration. *Scand J Rehabil Med*, 23, 211-3.
- Etöz, A., Özgenel, Y. & Özcan, M. 2000. Vacuum Assisted Closure Therapy for Wound Closure. The use of negative pressure wound therapy on diabetic foot ulcers: a preliminary controlled trial. *Wounds*, 16, 264-269.
- European Committee for Hyperbaric Medicine 2004. 7th European Consensus Conference for Hyperbaric Medicine.
- Exner, M., Kramer, A., Lajoie, L., Gebel, J., Engelhart, S. & Hartemann, P. 2005. Prevention and control of health care-associated waterborne infections in health care facilities. *American Journal of Infection Control*, 33, S26-S40.
- Faglia, E., Favales, F., Aldeghi, A., Calia, P., Quarantiello, A., Oriani, G., Michael, M., Campagnoli, P. & Morabito, A. 1996. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care*, 19, 1338-1343.
- Falabella, A. F., Carson, P., Eaglstein, W. H. & Falanga, V. 1998. The safety and efficacy of a proteolytic ointment in the treatment of chronic ulcers of the lower extremity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39, 737-740.
- Faria, G., Cardoso, C. R., Larson, R. E., Silva, J. S. & Rossi, M. A. 2009. Chlorhexidine-induced apoptosis or necrosis in L929 fibroblasts: A role for endoplasmic reticulum stress. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 234, 256-265.
- Fedorko, L., Bowen, J. M., Jones, W., Oreopoulos, G., Goeree, R., Hopkins, R. B. & O'Reilly, D. J. 2016. Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: a Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes care*, 39, 392-399.

- Fernandez, R. & Griffiths, R. 2008. Water for wound cleansing. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Finlayson, K., Edwards, H. & Courtney, M. 2011. Relationships between preventive activities, psychosocial factors and recurrence of venous leg ulcers: a prospective study. *J Adv Nurs*, 67, 2180-90.
- Fitzpatrick, E., Holland, O. J. & Vanderlelie, J. J. 2018. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J*, 15, 633-644.
- Flemming, K. & Cullum, N. 2000. Laser therapy for venous leg ulcers. *Cochrane.Database.Syst.Rev*.
- Fogh, K., Andersen, M. B., Bischoff-Mikkelsen, M., Bause, R., Zutt, M., Schilling, S., Schmutz, J. L., Borbujo, J., Jimenez, J. A., Cartier, H. & Jorgensen, B. 2012. Clinically relevant pain relief with an ibuprofen-releasing foam dressing: results from a randomized, controlled, double-blind clinical trial in exuding, painful venous leg ulcers. *Wound Repair Regen*, 20, 815-21.
- Ford, C. N., Reinhard, E. R., Yeh, D., Syrek, D., De Las, M. A., Bergman, S. B., Williams, S. & Hamori, C. A. 2002. Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus the healthpoint system in the management of pressure ulcers. *Ann.Plast.Surg.*, 49, 55-61.
- Foster, A. V. M., Greenhill, M. T. & Edmonds, M. E. A randomised comparative study to compare Allevyn hydrocellular dressings and Kaltostat calcium-sodium alginate dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. 5th Annual Symposium on Advanced Wound Care; 1992, 23-25 April; New Orleans, Louisiana. 1992:146.
- Foster, A. V. M., Greenhill, M. T. & Edmonds, M. E. 1993. A randomised comparative study to compare Allevyn hydrocellular dressings and Kaltostat calcium-sodium alginate dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. 2nd European Conference on Advances in Wound Management; 1992, 20-23 October; Harrogate, UK. 1993:77.
- Foster, A. V. M., Greenhill, M. T. & Edmonds, M. E. 1994. Comparing two dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care*, 3, 224-228.
- Franek, A., Chmielewska, D., Brzezinska-Wcislo, L., Slezak, A. & Blaszcak, E. 2004. Application of various power densities of ultrasound in the treatment of leg ulcers. *J Dermatolog Treat*, 15, 379-86.
- Frykberg, R. G., Franks, P. J., Edmonds, M., Brantley, J. N., Téot, L., Wild, T., Garoufalos, M. G., Lee, A. M., Thompson, J. A., Reach, G., Dove, C. R., Lachgar, K., Grotemeyer, D. & Renton, S. C. 2020. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen (TWO2) Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers: The TWO2 Study. *Diabetes Care*, 43, 616-624.
- Fumal, I., Braham, C., Paquet, P., Pierard-Franchimont, C. & Pierard, G. E. 2002. The beneficial toxicity paradox of antimicrobials in leg ulcer healing impaired by a polymicrobial flora: A proof-of-concept study. *Dermatology*, 4, 70-74.
- Gallenkemper, G., Fau-Rabe, E. & Bauer, R. 1998. Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. *Contact Dermatitis*, 38, 274-278.
- Game, F., Jeffcoate, W., Tarnow, L., Jacobsen, J. L., Whitham, D. J., Harrison, E. F., Ellender, S. J., Fitzsimmons, D., Löndahl, M., Dhatariya, K., Chant, H., Spyer, G., Donohoe, M., Uchegbu, E., Whitelaw, D., Nayar, R., Rossing, P., Gottlieb, H., Michelsen, M., Nielsen, A. M., Houliand, K., Sørensen, J., Henneberg, E., Jørgensen, B., Narayanan, K., Kong, M.-F., Tarik, A., Gandhi, R., Hariman, C., Oguntolu, V., Rayman, G., Siddique, H., D'Costa, R., Maguire, D., Aung, T., Holmer, H., Catrina, S.-B., Ogunko, A., Rajbhandari, S. & Russell, D. 2018. LeucoPatch system for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers in the UK, Denmark, and Sweden: an observer-masked, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6, 870-878.
- Game, F. L., Apelqvist, J., Attinger, C., Hartemann, A., Hinchliffe, R. J., Löndahl, M., Price, P. E. & Jeffcoate, W. J. 2016. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the

- foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32 Suppl 1, 154-68.
- Gershenfeld, L. 1962. Povidone-iodine as a sporicide. *Am.J.Pharm.Sci.Support.Public Health.*, 134, 78-81.
- Geske, T., Hachmann, E. & Effendy, I. 2005. [Wound treatment with ethacridine lactate in venous leg ulcers: a prospective, randomized, placebo-controlled, single-blind study]. *Vasomed*, 17, 99-103.
- Gethin, G. & Cowman, S. 2008. Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with manuka honey or hydrogel: an RCT. *Journal of Wound Care*, 17, 241-247.
- Gethin, G., Cowman, S. & Kolbach, D. N. 2015. Debridement for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Gethin, G. T., Cowman, S. & Conroy, R. M. 2008. The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *International Wound Journal*, 5, 185-194.
- Ghatnekar, G. S., Grek, C. L., Armstrong, D. G., Desai, S. C. & Gourdie, R. G. 2015. The effect of a connexin43-based Peptide on the healing of chronic venous leg ulcers: a multicenter, randomized trial. *J Invest Dermatol*, 135, 289-98.
- Gibbons, G. W., Orgill, D. P., Serena, T. E., Novoung, A., O'Connell, J. B., Li, W. W. & Driver, V. R. 2015. A prospective, randomized, controlled trial comparing the effects of noncontact, low-frequency ultrasound to standard care in healing venous leg ulcers. *Ostomy Wound Manage*, 61, 16-29.
- Globopharm, A. G. 2004. Fachinformationen Hibidil© Sterile Lösung. *Globopharm AG, 8700 Kuesnacht ZH*.
- Gonzalez, I. G., Angel, M. A., Baez, M. V., Ruiz Flores, B., de Los Angeles Martinez Ferretiz, M., Woolf, S. V., Lopez, I., Sandoval-Jurado, L., Pat-Espadas, F. G., Cruz, A. A. & Delgado, A. T. 2017. Handcrafted Vacuum-Assisted Device for Skin Ulcers Treatment Versus Traditional Therapy, Randomized Controlled Trial. *World journal of surgery*, 41, 386-393.
- Gordon, L., Edwards, H., Courtney, M., Finlayson, K., Shuter, P. & Lindsay, E. 2006. A cost-effectiveness analysis of two community models of care for patients with venous leg ulcers. *Journal of Wound Care*, 15, 348-353.
- Görtz, G., Reimer, K. & Neef, H. 1996. Entwicklung, Eigenschaften und Bedeutung von PVP-Jod. *Topische Infektionstherapie und Prophylaxe*, 3-7.
- Gottrup, F., Cullen, B. M., Karlsmark, T., Bischoff-Mikkelsen, M., Nisbet, L. & Gibson, M. C. 2013. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 216-25.
- Gottrup, F., Jorgensen, B., Karlsmark, T., Sibbald, R. G., Rimdeika, R., Harding, K., Price, P., Venning, V., Vowden, P., Junger, M., Wortmann, S., Sulcaite, R., Vilkevicius, G., Ahokas, T. L., Ettler, K. & Arenbergerova, M. 2008. Reducing wound pain in venous leg ulcers with Biatain Ibu: a randomized, controlled double-blind clinical investigation on the performance and safety. *Wound Repair & Regeneration.*, 16, 615-625.
- Gould, L. J., Orgill, D. P., Armstrong, D. G., Galiano, R. D., Glat, P. M., Zelen, C. M., DiDomenico, L. A., Carter, M. J. & Li, W. W. 2021. Improved healing of chronic diabetic foot wounds in a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial with a microvascular tissue allograft. *Int Wound J*.
- Gregor, S., Maegele, M., Sauerland, S., Krahn, J. F., Peinemann, F. & Lange, S. 2008. Negative pressure wound therapy: A vacuum of evidence? *Archives of Surgery*, 143, 189-196.
- Grek, C. L., Prasad, G. M., Viswanathan, V., Armstrong, D. G., Gourdie, R. G. & Ghatnekar, G. S. 2015. Topical administration of a connexin43-based peptide augments healing of chronic neuropathic diabetic foot ulcers: A multicenter, randomized trial. *Wound Repair Regen*, 23, 203-12.

- Griffiths, R. D., Fernandez, R. S. & Ussia, C. A. 2001. Is tap water a safe alternative to normal saline for wound irrigation in the community setting? *Journal of Wound Care.*, 10, 407-411.
- Grothaus, F. J. 2009. Entwicklung der integrierten Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland 2004 - 2008. Bericht gemäß § 140d SGB V auf der Grundlage der Meldungen von Verträgen zur integrierten Versorgung.
- Gude, W., Hagan, D., Abood, F. & Clausen, P. 2019. Aurix Gel Is an Effective Intervention for Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Adv Skin Wound Care*, 32, 416-426.
- Guest, J. F., Singh, H., Rana, K. & Vowden, P. 2018. Cost-effectiveness of an electroceutical device in treating non-healing venous leg ulcers: results of an RCT. *Journal of Wound Care*, 27, 230-243.
- Guo, X., Mu, D. & Gao, F. 2017. Efficacy and safety of acellular dermal matrix in diabetic foot ulcer treatment: A systematic review and meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*, 40, 1-7.
- Gwak, H. C., Han, S. H., Lee, J., Park, S., Sung, K. S., Kim, H. J., Chun, D., Lee, K., Ahn, J. H., Kwak, K. & Chung, H. J. 2020. Efficacy of a povidone-iodine foam dressing (Betafoam) on diabetic foot ulcer. *Int Wound J*, 17, 91-99.
- Hailey, D., Jacobs, M. J., Perry, D. C., Chuck, A., Morrison, A. & Boudreau, R. 2007. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcer: An Economic Analysis [Technology report no 75]. *Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.*
- Hamed, S., Belokopytov, M., Ullmann, Y., Safadi, M., Stark, Y., Shoufani, A., Akita, S., Liu, P. Y. & Teot, L. 2019. Interim Results of the Remede d'Or Study: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of an Innovative Topical Formulation of Erythropoietin for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 8, 514-521.
- Hammarlund, C. & Sundberg, T. 1994. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast.Reconstr.Surg.*, 93, 829-833.
- Hansson, C. 1998. The effects of cadexomer iodine paste in the treatment of venous leg ulcers compared with hydrocolloid dressing and paraffin gauze dressing. Cadexomer Iodine Study Group. *International Journal of Dermatology*, 37, 390-6.
- Harcup, J. W. & Saul, P. A. 1986. A study of the effect of cadexomer iodine in the treatment of venous leg ulcers. *Br.J.Clin.Pract.*, 40, 360-364.
- Hardikar, J. V., Reddy, Y. C., Bung, D. D., Varma, N., Shilotri, P. P., Prasad, E. D., Rao, G. S., Satyanarayana, G. & Suresh, K. R. 2005. Efficacy of recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF) based gel in diabetic foot ulcers: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in India. *Wounds: A Compendium of Clinical Research & Practice*, 17, 141-152.
- Harding, K., Gottrup, F., Jawie, A., Mikosiński, J., Twardowska-Sauchka, K., Kaczmarek, S., Sopata, M., Shearman, C., Pieronne, A. & Kommala, D. 2012. A prospective, multi-centre, randomised, open label, parallel, comparative study to evaluate effects of AQUACEL® Ag and Urgotul® Silver dressing on healing of chronic venous leg ulcers. *International Wound Journal*, 285-94.
- Harding, K., Sumner, M. & Cardinal, M. 2013. A prospective, multicentre, randomised controlled study of human fibroblast-derived dermal substitute (Dermagraft) in patients with venous leg ulcers. *International Wound Journal*, 10, 132-7.
- Harrison, M. B., Graham, I. D., Lorimer, K., Friedberg, E., Pierscianowski, T. & Brandys, T. 2005. Leg-ulcer care in the community, before and after implementation of an evidence-based service. *CMAJ.*, 172, 1447-1452.
- Hayes, P. D., Harding, K. G., Johnson, S. M., McCollum, C., Téot, L., Mercer, K. & Russell, D. 2020. A pilot multi-centre prospective randomised controlled trial of RECELL for the treatment of venous leg ulcers. *Int Wound J*, 17, 742-752.
- Health Quality Ontario 2017. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*, 17, 1-142.

- Heinen, M., Borm, G., van der Vleuten, C., Evers, A., Oostendorp, R. & van Achterberg, T. 2011. The Lively Legs self-management programme increased physical activity and reduced wound days in leg ulcer patients: Results from a randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*.
- Heinen, M. M., Bartholomew, L. K., Wensing, M., van de Kerkhof, P. & van, A. T. 2006. Supporting adherence and healthy lifestyles in leg ulcer patients: systematic development of the Lively Legs program for dermatology outpatient clinics. *Patient.Educ.Couns.*, 61, 279-291.
- Herber, O. R., Rieger, M. A. & Schnepf, W. 2008a. Die Bedeutung des Tandempraxen-Konzeptes für die Professionalisierung der Pflege. *Pflege & Gesellschaft*, 13, 235-246.
- Herber, O. R., Schnepf, W. & Rieger, M. A. 2008b. Developing a nurse-led education program to enhance self-care agency in leg ulcer patients. *Nursing Science Quarterly*, 21, 150-155.
- Herber, O. R., Schnepf, W. & Rieger, M. A. 2009. Recruitment rates and reasons for community physicians' non-participation in an interdisciplinary intervention study on leg ulceration. *BMC.Med Res Methodol.*, 9:61., 61.
- Herberger, K., Franzke, N., Blome, C., Kirsten, N. & Augustin, M. 2011. Efficacy, tolerability and patient benefit of ultrasound-assisted wound treatment versus surgical debridement: A randomized clinical study. *Dermatology*, 222, 244-249.
- Hillstrom, L. 1988. Iodosorb compared to standard treatment in chronic venous leg ulcers--a multicenter study. *Acta Chirurgica Scandinavica-Supplementum.*, 544, 53-56.
- Hinchliffe, R. J., Valk, G. D., Apelqvist, J., Armstrong, D. G., Bakker, K., Game, F. L., Hartemann-Heurtier, A., Londahl, M., Price, P. E., van Houtum, W. H. & Jeffcoate, W. J. 2008. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 24(Supplement 1), S119-S144.
- Hirsch, T., Koerber, A., Jacobsen, F., Dissemond, J., Steinau, H. U., Gatermann, S., Al-Benna, S., Kesting, M., Seipp, H. M. & Steintraesser, L. 2009. Evaluation of Toxic Side Effects of Clinically Used Skin Antiseptics In Vitro. *Journal of Surgical Research*.
- Hitchman, L. H., Totty, J. P., Raza, A., Cai, P., Smith, G. E., Carradice, D., Wallace, T., Harwood, A. E. & Chetter, I. C. 2018. Extracorporeal Shockwave Therapy for Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg*.
- Hitchman, L. H., Totty, J. P., Raza, A., Cai, P., Smith, G. E., Carradice, D., Wallace, T., Harwood, A. E. & Chetter, I. C. 2019. Extracorporeal Shockwave Therapy for Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Vascular Surgery*, 56, 330-339.
- Hoffmann, G. 2009. Water-filtered infrared-A (wIRA) in acute and chronic wounds. *GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär.*, 4, Doc12.
- Hoffmann, G. 2012. Wassergefiltertes Infrarot A in Chirurgie, Dermatologie, Sportmedizin und weiteren Bereichen. In: KRAUSE, R. & STANGE, R. (eds.) *Lichttherapie*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Holloway, G. A., Jr., Johansen, K. H., Barnes, R. W. & Pierce, G. E. 1989. Multicenter trial of cadexomer iodine to treat venous stasis ulcer. *West J.Med.*, 151, 35-38.
- Hu, Z., Zhu, J., Cao, X., Chen, C., Li, S., Guo, D., Zhang, J., Liu, P., Shi, F. & Tang, B. 2016. Composite skin grafting with human acellular dermal matrix scaffold for treatment of diabetic foot ulcers: A randomized controlled trial. *Journal of the American College of Surgeons*, 1171-9.
- Huang, J., Chen, J., Xiong, S., Huang, J. & Liu, Z. 2021. The effect of low-level laser therapy on diabetic foot ulcers: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Wound J*, 18, 763-776.
- Huang, Q., Yan, P., Xiong, H., Shuai, T., Liu, J., Zhu, L., Lu, J., Shi, X., Yang, K. & Liu, J. 2020a. Extracorporeal Shock Wave Therapy for Treating Foot Ulcers in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Can J Diabetes*, 44, 196-204.e3.
- Huang, W., Chen, Y., Wang, N., Yin, G., Wei, C. & Xu, W. 2020b. The Efficacy and Safety of Acellular Matrix Therapy for Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Diabetes Res*, 2020, 6245758.

- Huang, Y. Y., Chen, A. C., Carroll, J. D. & Hamblin, M. R. 2009. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose.Response.*, 7, 358-383.
- Hübner, N. O., Assadian, O., Müller, G. & Kramer, A. 2007. Anforderungen an die Wundereinigung mit Wasser. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip.*
- Humbert, P., Faivre, B., Veran, Y., Debure, C., Truchetet, F., Becherel, P. A., Plantin, P., Kerihuel, J. C., Eming, S. A., Dissemond, J., Weyandt, G., Kaspar, D., Smola, H. & Zollner, P. 2014. Protease-modulating polyacrylate-based hydrogel stimulates wound bed preparation in venous leg ulcers--a randomized controlled trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28, 1742-50.
- Humbert, P., Mikosinki, J., Benchikhi, H. & Allaert, F. A. 2012. Efficacy and safety of a gauze pad containing hyaluronic acid in treatment of leg ulcers of venous or mixed origin: a double-blind, randomised, controlled trial. *International wound journal*, 10, 159-166.
- Ieran, M., Zaffuto, S., Bagnacani, M., Annovi, M., Moratti, A. & Cadossi, R. 1990. Effect of low frequency pulsing electromagnetic fields on skin ulcers of venous origin in humans: A double blind study. *Journal of Orthopaedic Research*, 8, 276-282.
- Imran, M., Hussain, M. B. & Baig, M. 2015. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Honey-Impregnated Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer. *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan: JCPSP*, 721-5.
- Ingemanson, C. A. 1979. The ethacridine-catheter method in second trimester abortion. In: ZATUCHI, SCIARRA & SPEIDEL (eds.) *In Pregnancy Termination, Procedures, Safety and New Development*. Hagerstown: Harper and Row.
- Institute for Quality Efficiency in Health Care 2006. Vakuumversiegelung von Wunden. Final report NO4-03. 4/2006.
- IQWiG. 2016. Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom. IQWiG-Berichte – Nr. 382
- IQWiG 2019. Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung. IQWiG-Berichte – Nr. 713. Abschlussbericht. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
- Irujol N. Gebrauchsinformation. Stand der Information Mai 2005. 2005. Available: <http://www.parcelmed.de/pdf/1567708.pdf> [Accessed 01.12.2011].
- Isbary, G., Heinlin, J., Shimizu, T., Zimmermann, J. L., Morfill, G., Schmidt, H. U., Monetti, R., Steffes, B., Bunk, W., Li, Y., Klaempfl, T., Karrer, S., Landthaler, M. & Stolz, W. 2012. Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial. *The British journal of dermatology*, 404-10.
- Isbary, G., Stolz, W., Shimizu, T., Monetti, R., Bunk, W., Schmidt, H. U., Morfill, G. E., Klampfl, T. G., Steffes, B., Thomas, H. M., Heinlin, J., Karrer, S., Landthaler, M. & Zimmermann, J. L. 2013. Cold atmospheric argon plasma treatment may accelerate wound healing in chronic wounds: Results of an open retrospective randomized controlled study in vivo. *Clinical Plasma Medicine*, 25-30.
- Ishibashi, Y., Soeda, S., Oura, T., Nishikawa, T., Niimura, M., Nakajima, H. & et al. 1996. Clinical Effects of KCB-1, a Solution of Recombinant Human Basic Fibroblast Growth Factor, on Skin Ulcers: A Phase III Study Comparing with Sugar and Povidone Iodine Ointment. *Rinsho Iyaku*, 12, 2159-87.
- Jaber, D., Younes, N., Khalil, E., Albsoul-Younes, A., Mismar, A., Nassar, M. & Al-Bakri, A. G. 2021. Effect of Diluted Dakin's Solution Versus Standard Care on Diabetic Foot Ulcers Management: A Randomized Controlled Trial. *J Am Podiatr Med Assoc*.
- Jacobs, A. M. & Tomczak, R. 2008. Evaluation of Bensal HP for the treatment of diabetic foot ulcers. *Adv Skin Wound Care*, 21, 461-5.
- James, S. M. D., Sureshkumar, S., Elamurugan, T. P., Debasis, N., Vijayakumar, C. & Palanivel, C. 2019. Comparison of Vacuum-Assisted Closure Therapy and Conventional Dressing on Wound

- Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized Controlled Trial. *Niger J Surg*, 25, 14-20.
- Janssen Cilag GmbH, H. 2010. Rote Hand Brief zu Regranex (Becaplermin). Janssen Cilag GmbH.
- Jayalakshmi, M. S. 2020. Effect of neem leaves extract irrigation on the wound healing outcome in nurse managed diabetic foot ulcers. *National journal of physiology, pharmacy and pharmacology*, 10, 915-921.
- Jeffcoate, W. J., Price, P. E., Phillips, C. J., Game, F. L., Mudge, E., Davies, S., Amery, C. M., Edmonds, M. E., Gibby, O. M., Johnson, A. B., Jones, G. R., Masson, E., Patmore, J. E., Price, D., Rayman, G. & Harding, K. G. 2009. Randomised controlled trial of the use of the three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. *Health Technology Assessment*, 13(54), 1-110.
- Jensen, J. L., Seeley, J. & Gillin, B. 1998. Diabetic foot ulcerations. A controlled, randomized comparison of two moist wound healing protocols: Carrasyn Hydrogel Wound dressing and wet-to-moist saline gauze. *Advances in Wound Care*, 11, 1-4.
- Jeran, M., Zaffuto, S., Moratti, A., Bagnacani, M. & Cadossi, R. 1987. Pemf Stimulation of Skin Ulcers of Venous Origin in Humans Preliminary Report of a Double Blind Study. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 6, 181-188.
- Jimenez, J. C., Agnew, P. S., Mayer, P., Clements, J. R., Caporusso, J. M., Lange, D. L., Dickerson Jr, J. E. & Slade, H. B. 2017. Enzymatic Debridement of Chronic Nonischemic Diabetic Foot Ulcers: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Wounds: A Compendium of Clinical Research & Practice*, 29, 133-139.
- Joaquim, F. L., Camacho, A. C., Silva, R. M., Leite, B. S., Queiroz, R. S. & Assis, C. R. 2017. Impact of home visits on the functional capacity of patients with venous ulcers. *Revista brasileira de enfermagem*, 70, 287-293.
- Jones, J. E., Nelson, E. A. & Al-Hity, A. 2013. Skin grafting for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Jørgensen, B., Karlsmark, T., Vogensen, H., Haase, L. & Lundquist, R. 2011. A pilot study to evaluate the safety and clinical performance of Leucopatch, an autologous, additive-free, platelet-rich fibrin for the treatment of recalcitrant chronic wounds. *Int J Low Extrem Wounds*, 10, 218-23.
- Jorgensen, B., Price, P., Andersen, K. E., Gottrup, F., Bech-Thomsen, N., Scanlon, E., Kirsner, R., Rheinen, H., Roed-Petersen, J., Romanelli, M., Jemec, G., Leaper, D. J., Neumann, M. H., Veraart, J., Coerper, S., Agerslev, R. H., Bendz, S. H., Larsen, J. R. & Sibbald, R. G. 2005. The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial. *International Wound Journal*, 2, 64-73.
- Joseph, E., Hamori, C. A., Bergman, S., Roaf, E. & Swann, M. F. 2000. A Prospective, Randomized Trial of Vacuum-Assisted Closure Versus Standard Therapy of Chronic Non-Healing Wounds. *Wounds*, 12, 60-67.
- Jude, E., Apelqvist, Spraul, M. & Martini, J. 2005. Randomized controlled study of diabetic foot ulcers dressed with hydrofiber© containing ionic silver or calcium alginate dressings. *European Wound Management Association Conference; 2005, 15 17 September; Stuttgart., Germany., Thur 1730-1900; V33-4*, 106.
- Jull, A., Wadham, A., Bullen, C., Parag, V., Weller, C. & Waters, J. 2020a. Wool-derived keratin dressings versus usual care dressings for treatment of slow healing venous leg ulceration: a randomised controlled trial (Keratin4VLU). *BMJ Open*, 10.
- Jull, A., Wadham, A., Bullen, C., Parag, V., Weller, C. & Waters, J. 2020b. Wool-derived keratin dressings versus usual care dressings for treatment of slow healing venous leg ulceration: a randomised controlled trial (Keratin4VLU). *BMJ open*, 10, e036476.
- Jull, A., Walker, N., Parag, V., Molan, P. & Rodgers, A. 2008a. Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers. *British Journal of Surgery*, 95, 175-182.

- Jull, A. B., Cullum, N., Dumville, J. C., Westby, M. J., Deshpande, S. & Walker, N. 2015. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Jull, A. B., Rogers, A. & Walker, N. 2008b. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*, Issue 4.
- Kajagar, B. M., Godhi, A. S., Pandit, A. & Khatri, S. 2012. Efficacy of low level laser therapy on wound healing in patients with chronic diabetic foot ulcers-a randomised control trial. *Indian J Surg*, 74, 359-63.
- Kalani, M., Jorneskog, G., Naderi, N., Lind, F. & Brismar, K. 2002. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications*, 16, 153-158.
- Kalteis, T., Luring, C., Schaumburger, J., Perlick, L., Bathis, H. & Grifka, J. 2003. Tissue toxicity of antiseptics. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*, 141, 233-238.
- Kamaratos, A. V., Tzirogiannis, K. N., Iraklianiou, S. A., Panoutsopoulos, G. I., Kanellos, I. E. & Melidonis, A. I. 2014. Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *International wound journal*, 11, 259-63.
- Kaviani, A., Djavid, G. E., Ataie-Fashtami, L., Fateh, M., Ghodsi, M., Salami, M., Zand, N., Kashef, N. & Larijani, B. 2011. A randomized clinical trial on the effect of low-level laser therapy on chronic diabetic foot wound healing: a preliminary report. *Photomedicine and Laser Surgery*, 29, 109-14.
- Kavros, S. J., Miller, J. L. & Hanna, S. W. 2007. Treatment of ischemic wounds with noncontact, low-frequency ultrasound: the Mayo clinic experience, 2004-2006. *Adv.Skin Wound Care*, 20, 221-226.
- Kelechi, T. J., Madisetti, M., Prentice, M. & Mueller, M. 2021. Cooling Intervention (MUSTCOOL) for Prevention of Lower Extremity Ulcer Recurrence: A Randomized Controlled Trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 48, 203-210.
- Kelechi, T. J., Mueller, M., Hankin, C. S., Bronstone, A., Samies, J. & Bonham, P. A. 2012. A randomized, investigator-blinded, controlled pilot study to evaluate the safety and efficacy of a poly-N-acetyl glucosamine-derived membrane material in patients with venous leg ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology*, e209-15.
- Keller-Senn, A., Probst, S., Imhof, R. M. & Imhof, L. 2015. Nurse-led education programme enhancing foot care self-efficacy in high-risk diabetes population: pilot randomised controlled study. *International Diabetes Nursing*, 12, 74-78.
- Kenkre, J. E., Hobbs, F. D., Carter, Y. H., Holder, R. L. & Holmes, E. P. 1996. A randomized controlled trial of electromagnetic therapy in the primary care management of venous leg ulceration. *Family Practice*, 13, 236-241.
- Kerihuel, J. C. 2010. Effect of activated charcoal dressings on healing outcomes of chronic wounds. *Journal of Wound Care*, 19, 208.
- Kero, M., Tarvainen, K., Hollmen, A. & Pekanmaki, K. 1987. A comparison of cadexomer iodine with dextranomer in the treatment of venous leg ulcers. *Current Therapeutic Research*, 45, 761-767.
- Kessler, L., Bilbault, P., Ortega, F., Grasso, C., Passemard, R., Stephan, D., Pinget, M. & Schneider, F. 2003. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care*, 26, 2378-2382.
- Khandelwal, S., Chaudhary, P., Poddar, D. D., Saxena, N., Singh, R. A. & Biswal, U. C. 2013. Comparative Study of Different Treatment Options of Grade III and IV Diabetic Foot Ulcers to Reduce the Incidence of Amputations. *Clin Pract*, 3, e9.
- Kiefe, C. I., Allison, J. J., Williams, O. D., Person, S. D., Weaver, M. T. & Weissman, N. W. 2001. Improving quality improvement using achievable benchmarks for physician feedback: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285, 2871-2879.
- Kindwall, E. P. 1994. Contraindications and side effects to hyperbaric oxygen treatment. In: KINDWALL, E. P. (ed.) *Hyperbaric Medicine Practice. Flagstaff*. Best Publishing Company.

- Kirsner, R., Dove, C., Reyzelman, A., Vayser, D. & Jaimes, H. 2019. A prospective, randomized, controlled clinical trial on the efficacy of a single-use negative pressure wound therapy system, compared to traditional negative pressure wound therapy in the treatment of chronic ulcers of the lower extremities. *Wound Repair Regen*, 27, 519-529.
- Kirsner, R. S., Delhougne, G. & Searle, R. J. 2020. A Cost-Effectiveness Analysis Comparing Single-use and Traditional Negative Pressure Wound Therapy to Treat Chronic Venous and Diabetic Foot Ulcers. *Wound Manag Prev*, 66, 30-36.
- Kirsner, R. S., Marston, W. A., Snyder, R. J., Lee, T. D., Cargill, D. I. & Slade, H. B. 2012. Spray-applied cell therapy with human allogeneic fibroblasts and keratinocytes for the treatment of chronic venous leg ulcers: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 380, 977-85.
- Kirsner, R. S., Marston, W. A., Snyder, R. J., Lee, T. D., Cargill, D. I., Zhang, Y., Dickerson, J. E., Jr. & Slade, H. B. 2013. Durability of healing from spray-applied cell therapy with human allogeneic fibroblasts and keratinocytes for the treatment of chronic venous leg ulcers: a 6-month follow-up. *Wound Repair Regen*, 21, 682-7.
- Kirsner, R. S., Vanscheidt, W., Keast, D. H., Lantis, J. C., Dove, C. R., Cazzell, S. M., Vartivarian, M., Augustin, M., Marston, W. A., McCoy Bs, N. D., Cargill PhD, D. I., Lee Mshs, T. D., Dickerson, J. E. & Slade Md, H. B. 2016. Phase 3 evaluation of HP802-247 in the treatment of chronic venous leg ulcers. *Wound Repair & Regeneration*, 24, 894-903.
- Ko, C. H., Yi, S., Ozaki, R., Cochrane, H., Chung, H., Lau, W., Koon, C. M., Hoi, S. W. H., Lo, W., Cheng, K. F., Lau, C. B. S., Chan, W. Y., Leung, P. C. & Chan, J. C. N. 2014. Healing effect of a two-herb recipe on foot ulcers in Chinese patients with diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of diabetes*, 323-34.
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut 2005. Infektionsprävention in Heimen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*.
- Konig, M., Vanscheidt, W., Augustin, M. & Kapp, H. 2005. Enzymatic versus autolytic debridement of chronic leg ulcers: a prospective randomised trial. *Journal of Wound Care.*, 14, 320-323.
- Kopke, S., Kasper, J., Muhlhauser, I., Nubling, M. & Heesen, C. 2009. Patient education program to enhance decision autonomy in multiple sclerosis relapse management: a randomized-controlled trial. *Mult.Scler.*, 15, 96-104.
- Korner, A., Dinten-Schmid, B., Stoffel, L., Hirter, K. & Kappeli, S. 2009. Skin care and skin protection in preterm babies. *Pflege.*, 22, 266-276.
- Kramer, A., Adrian, V., Rudolph, P. & Wurster, S. 1998. Explanationsstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussagetest zur Verträglichkeit lokaler Antiseptika für Wunden und Körperhöhlen. *Chirurg*, 69, 840-845.
- Kramer, A. & Assadian, O. 2008. *Wahlhäußers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*, Stuttgart, Thieme-Verlag.
- Kramer, A., Daeschlein, G., Kammerlander, G., Andriessen, A., Aspöck, C., Bergemann, R., Eberlein, T., Gerngross, H., Görtz, G., Heeg, P., Jünger, M., Koch, S., König, B., Laun, R., Peter, R. U., Roth, B., Ruef, C., Sellmer, W., Wewalka, G. & Eisenbeia, W. 2004. Konsensusdokument zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik. *Zeitschrift für Wundheilung*, 110-120.
- Kranke, P. & Bennett, M. 2004. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*, Issue 1.
- Kranke, P., Bennett, M. H., Martyn-St James, M., Schnabel, A., Debus, S. E. & Weibel, S. 2015. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Kucharzewski, M., Kozka, M. & Urbanek, T. 2013a. Topical treatment of nonhealing venous leg ulcer with propolis ointment. *Evid Based Complement Alternat Med*, 254017.
- Kucharzewski, M., Wilemska-Kucharzewska, K., Kozka, M. & Splakowska, M. 2013b. Leg venous ulcer healing process after application of membranous dressing with silver ions. *Phlebologie*, 340-6.

- Lagerin, A., Nilsson, G. & Tornkvist, L. 2007. An educational intervention for district nurses: use of electronic records in leg ulcer management. *J Wound Care.*, 16, 29-32.
- Lalau, J. D., Bresson, R., Charpentier, P., Coliche, V., Erlher, S., Ha, V., Magalon, G., Martini, J., Moreau, Y., Pradines, S., Rigal, F., Wemeau, J. L. & Richard, J. L. 2002. Efficacy and tolerance of calcium alginate versus vaseline gauze dressings in the treatment of diabetic foot lesions. *Diabetes & Metabolism.*, 28, 223-229.
- Lalieu, R. C., Brouwer, R. J., Ubbink, D. T., Hoencamp, R., Bol Raap, R. & van Hulst, R. A. 2020. Hyperbaric oxygen therapy for nonischemic diabetic ulcers: A systematic review. *Wound Repair Regen*, 28, 266-275.
- Landau, Z., Migdal, M., Lipovsky, A. & Lubart, R. 2011. Visible light-induced healing of diabetic or venous foot ulcers: a placebo-controlled double-blind study. *Photomedicine and laser surgery*, 399-404.
- Landsman, A., Blume, P. A., Jordan, D. A., Vayser, D. & Gutierrez, A. 2011. An open-label, three-arm pilot study of the safety and efficacy of topical Microcyn Rx wound care versus oral levofloxacin versus combined therapy for mild diabetic foot infections. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 101, 484-96.
- Lantis, J. C., Snyder, R., Reyzelman, A. M., Van Gils, C. C., Sigal, F., Vayser, D., Caporusso, J. M., Cazzell, S. & Lavery, L. A. 2021. Fetal bovine acellular dermal matrix for the closure of diabetic foot ulcers: a prospective randomised controlled trial. *J Wound Care*, 30, S18-s27.
- Lassi, Z. S., Haider, B. A. & Bhutta, Z. A. 2010. Community-based intervention packages for reducing maternal and neonatal morbidity and mortality and improving neonatal outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11.
- Laudanska, H. & Gustavson, B. 1988. In-patient treatment of chronic varicose venous ulcers. A randomized trial of cadexomer iodine versus standard dressings. *Journal of International Medical Research.*, 16, 428-435.
- Lavery, L. A., Davis, K. E., La Fontaine, J., Farrar, J. D., Bhavan, K., Oz, O. K. & Crisologo, P. A. 2020. Does negative pressure wound therapy with irrigation improve clinical outcomes? A randomized clinical trial in patients with diabetic foot infections. *Am J Surg*.
- Lavery, L. A., Fulmer, J., Shebetka, K. A., Regulski, M., Vayser, D., Fried, D., Kashefsky, H., Owings, T. M. & Nadarajah, J. 2014a. The efficacy and safety of Grafix® for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. *International Wound Journal*, 11, 554-560.
- Lavery, L. A., La Fontaine, J., Thakral, G., Kim, P. J., Bhavan, K. & Davis, K. E. 2014b. Randomized clinical trial to compare negative-pressure wound therapy approaches with low and high pressure, silicone-coated dressing, and polyurethane foam dressing. *Plast Reconstr Surg*, 133, 722-6.
- Lazareth, I., Meaume, S., Sigal-Grinberg, M. L., Combemale, P., Le Guyadec, T., Zagnoli, A., Perrot, J., Sauvadet, A. & Bohbot, S. 2008. 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. *Wounds: A Compendium of Clinical Research & Practice*, 20, 158-166.
- Lázaro-Martínez, J. L., Edmonds, M., Rayman, G., Apelqvist, J., Van Acker, K., Hartemann, A., Martini, J., Lobmann, R., Bohbot, S., Kerihuel, J. C. & Piaggese, A. 2019. Optimal wound closure of diabetic foot ulcers with early initiation of TLC-NOSF treatment: post-hoc analysis of Explorer. *Journal of Wound Care*, 28, 358-367.
- Leclercq, A., Labeille, B., Perrot, J. L., Vercherin, P. & Cambazard, F. 2016. Skin graft secured by VAC (vacuum-assisted closure) therapy in chronic leg ulcers: A controlled randomized study. *Ann Dermatol Venereol*, 143, 3-8.
- Leclere, F. M., Puechguiral, I. R., Rotteleur, G., Thomas, P. & Mordon, S. R. 2010. A prospective randomized study of 980 nm diode laser-assisted venous ulcer healing on 34 patients. *Wound Repair and Regeneration*, 18, 580-5.

- Lee, T. H., Hu, C. C., Lee, S. S., Chou, M. Y. & Chang, Y. C. 2010. Cytotoxicity of chlorhexidine on human osteoblastic cells is related to intracellular glutathione levels. *International Endodontic Journal*, 43, 430-435.
- Lenz, M., Steckelberg, A., Richter, B. & Muhlhauser, I. 2007. Meta-analysis does not allow appraisal of complex interventions in diabetes and hypertension self-management: a methodological review. *Diabetologia*, 50, 1375-1383.
- Li, L., Chen, D., Wang, C., Yuan, N., Wang, Y., He, L., Yang, Y., Chen, L., Liu, G., Li, X. & Ran, X. 2015a. Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: A prospective, randomized clinical trial. *Wound Repair Regen*, 23, 495-505.
- Li, S., Zhao, J., Liu, J., Xiang, F., Lu, D., Liu, B., Xu, J., Zhang, H., Zhang, Q., Li, X., Yu, R., Chen, M., Wang, X., Wang, Y. & Chen, B. 2011. Prospective randomized controlled study of a Chinese herbal medicine compound Tangzu Yuyang Ointment for chronic diabetic foot ulcers: a preliminary report. *Journal of ethnopharmacology*, 543-50.
- Li, X., Xiao, Q. Q., Ze, K., Li, S., Wang, Y. F., Zhou, M., Yang, Q. T., Li, F. L. & Li, B. 2015b. External Application of Traditional Chinese Medicine for Venous Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 831474.
- Li, Y., Gao, Y., Gao, Y., Chen, D., Wang, C., Liu, G., Yang, X. & Ran, X. 2019. Autologous platelet-rich gel treatment for diabetic chronic cutaneous ulcers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes*, 11, 359-369.
- Limova, M. & Troyer-Caudle, J. 2002. Controlled, randomized clinical trial of 2 hydrocolloid dressings in the management of venous insufficiency ulcers. *J Vasc.Nurs.*, 20, 22-32.
- Lin, T. F., Chen, S. B. & Niu, K. C. 2001. The vascular effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of early diabetic foot. *Undersea and Hyperbaric Medicine*, 28, 67.
- Lindsay, G., Latta, D., Lyons, K. G. B., Livingstone, E. D. & Thomson, W. 1986. A study in general practice of the efficacy of cadexomer iodine in venous leg ulcers treated on alternate days. 1986; 12:141-7. *Acta Therapeutica*, 12, 7-141.
- Lipsky, B. A., Kuss, M., Edmonds, M., Reyzelman, A. & Sigal, F. 2012. Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 223-32.
- Liu, J., Zhang, P., Tian, J., Li, L., Li, J., Tian, J. H. & Yang, K. 2015. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Liu, S., He, C. Z., Cai, Y. T., Xing, Q. P., Guo, Y. Z., Chen, Z. L., Su, J. L. & Yang, L. P. 2017. Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*, 13, 533-544.
- Liu, Z., Dumville, J. C., Hinchliffe, R. J., Cullum, N., Game, F., Stubbs, N., Sweeting, M. & Peinemann, F. 2018. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Lober, G. & Aichert, G. 1969. On the complex formation of acridine dyes with DNA. VII. Dependence of the binding on the dye structure. *Biopolymers*, 8, 595-608.
- Löndahl, M., Katzman, P., Nilsson, A. & Hammarlund, C. 2010. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 33, 998-1003.
- Löndahl, M., Sjöberg, S. & Apelqvist, J. 2013. Monochromatic phototherapy enhances healing rate in diabetic foot ulcers. *EWMA journal*, 13, 54, abstract no. 70.
- Löndahl, M., Tarnow, L., Karlsmark, T., Lundquist, R., Nielsen, A. M., Michelsen, M., Nilsson, A., Zakrzewski, M. & Jörgensen, B. 2015. Use of an autologous leucocyte and platelet-rich fibrin patch on hard-to-heal DFUs: a pilot study. *J Wound Care*, 24, 172-4, 176-8.
- Lucas, C., Stanborough, R. W., Freeman, C. L. & De, H. 2000. Efficacy of low-level laser therapy on wound healing in human subjects: A systematic review. *Lasers in Medical Science*, 15, 84-93.

- Lundeberg, T., Nordstrom, F., Brodda-Jansen, G., Eriksson, S. V., Kjartansson, J. & Samuelson, U. E. 1990. Pulsed ultrasound does not improve healing of venous ulcers. *Scand J Rehabil Med*, 22, 195-7.
- Luthringer, M., Mukherjee, T., Arguello-Angarita, M., Granick, M. S. & Alvarez, O. M. 2020. Human-derived Acellular Dermal Matrix Grafts for Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Wounds*, 32, 57-65.
- Machet, L., Couhe, C., Perrinaud, A., Hoarau, C., Lorette, G. & Vaillant, L. 2004. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. [29 refs]. *British Journal of Dermatology.*, 150, 929-935.
- Maegle, M., Gregor, S., Peinemann, F. & Sauerland, S. 2006. Negative pressure therapy in diabetic foot wounds. *Lancet.*, 367, 725-726.
- Magnoni, C., Rossi, E., Fiorentini, C., Baggio, A., Ferrari, B. & Alberto, G. 2013. Electrical stimulation as adjuvant treatment for chronic leg ulcers of different aetiology: an RCT. *Journal of wound care*, 22, 525-6, 528-33.
- Malm, M. & Lundeberg, T. 1991. Effect of low power gallium arsenide laser on healing of venous ulcers. *Scand.J.Plast.Reconstr.Surg.Hand Surg.*, 25, 249-251.
- Manabe, Y. & Manabe, A. 1981. Abortion at midpregnancy by catheter or catheter-balloon supplemented by intravenous oxytocin and PGF2 alpha. *International Journal of Biological Research in Pregnancy*, 2, 85-9.
- Marciano-Cabral, F., Jamerson, M. & Kaneshiro, E. S. 2010. Free-living amoebae, Legionella and Mycobacterium in tap water supplied by a municipal drinking water utility in the USA. *Journal of Water and Health*, 8, 71-82.
- Markevich, Y. O., McLeod-Roberts, J., Mousley, M. & Melloy, E. 2000. Maggot therapy for diabetic neuropathic foot wounds. *Diabetologica*, 43.
- Marson, B. A., Deshmukh, S. R., Grindlay, D. J. C., Ollivere, B. J. & Scammell, B. E. 2018. A systematic review of local antibiotic devices used to improve wound healing following the surgical management of foot infections in diabetics. *Bone Joint J*, 100-b, 1409-1415.
- Marston, W. A., Armstrong, D. G., Reyzelman, A. M. & Kirsner, R. S. 2015. A Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Treatment of Venous Leg Ulcers Using Mechanically Versus Electrically Powered Negative Pressure Wound Therapy. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 4, 75-82.
- Martí-Carvajal Arturo, J., Gluud, C., Nicola, S., Simancas-Racines, D., Reveiz, L., Oliva, P. & Cedeño-Taborda, J. 2015. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Martinez-Zapata Maria, J., Martí-Carvajal Arturo, J., Solà, I., Expósito José, A., Bolívar, I., Rodríguez, L., Garcia, J. & Zaror, C. 2016. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Marx, R. E. & Johnson, R. P. 1988. Problem wounds on oral and maxillofacial surgery: The role of hyperbaric oxygen. In: DAVIES, J. C. & HUNT, T. K. (eds.) *Problem Wounds - The role of oxygen*. New York: Elsevier.
- Mathur, R. K., Sahu, K., Saraf, S., Patheja, P., Khan, F. & Gupta, P. K. 2017. Low-level laser therapy as an adjunct to conventional therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Lasers Med Sci*, 32, 275-282.
- Mazzone, T. & Blackman, J. D. Evaluation of a new loaded foam membrane on the healing rate of diabetic foot ulcers. 1st Joint Meeting of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society. Amsterdam, The Netherlands, 1993.

- McBride, E., Hacking, B., O'Carroll, R., Young, M., Jahr, J., Borthwick, C., Callander, A. & Berrada, Z. 2016. Increasing patient involvement in the diabetic foot pathway: a pilot randomized controlled trial. *Diabet Med*, 33, 1483-1492.
- McCallon, S. K., Knight, C. A., Valiulus, J. P., Cunningham, M. W., McCulloch, J. M. & Farinas, L. P. 2000. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Management.*, 46, 28-32.
- McGaughey, H., Dhamija, S., Oliver, L., Porter-Armstrong, A. & McDonough 2009. Pulsed electromagnetic energy in management of chronic wounds: a systematic review. *Physical Therapy Reviews*, 14, 132-146.
- McLain, N. E., Moore, Z. E. & Avsar, P. 2021. Wound cleansing for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Meaume, S., Dissemond, J., Addala, A., Vanscheidt, W., Stücker, M., Goerge, T., Perceau, G., Chahim, M., Wicks, G., Perez, J., Tacca, O. & Bohbot, S. 2014. Evaluation of two fibrous wound dressings for the management of leg ulcers: results of a European randomised controlled trial (EARTH RCT). *Journal of Wound Care*, 23.
- Meaume, S., Domp Martin, A., Lok, C., Lazareth, I., Sigal, M., Truchetet, F., Sauvadet, A. & Bohbot, S. 2017. Quality of life in patients with leg ulcers: results from CHALLENGE, a double-blind randomised controlled trial. *Journal of Wound Care*, 26, 368-379.
- Meaume, S., Truchetet, F., Cambazard, F., Lok, C., Debure, C., Dalac, S., Lazareth, I., Sigal, M. L., Sauvadet, A., Bohbot, S. & Domp Martin, A. 2012. A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a Lipido-Colloid Technology-Nano-OligoSaccharide Factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen*, 20, 500-11.
- Meaume, S., Vallet, D., Morere, M. N. & Téot, L. 2005. Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection. *Journal of Wound Care*, 14, 411-419.
- Medical Advisory Secretariat Ontario Health Technology Advisory Committee 2006. Vacuum Assisted Closure Therapy for Wound Closure. Toronto, Ontario: Ontario Ministry of Health Long-term Care.
- Melotto, G., Tunprasert, T. & Forss, J. R. 2022. The effects of electrical stimulation on diabetic ulcers of foot and lower limb: A systematic review. *Int Wound J*.
- Meridith, K. & Gray, E. 1988. Dressed to heal *Journal of District Nursing*, 7, 8-10.
- Michaels, J. A., Campbell, W. B., King, B. M., Macintyre, J., Palfreyman, S. J., Shackley, P. & Stevenson, M. D. 2009. A prospective randomised controlled trial and economic modelling of antimicrobial silver dressings versus non-adherent control dressings for venous leg ulcers: the VULCAN trial. *Health Technol. Assess.*, 13, 1-114, iii.
- Michailidis, L., Bergin, S. M., Haines, T. P. & Williams, C. M. 2018. A Systematic Review to Compare the Effect of Low-frequency Ultrasonic Versus Nonsurgical Sharp Debridement on the Healing Rate of Chronic Diabetes-related Foot Ulcers. *Ostomy Wound Manage*, 64, 39-46.
- Michanek, A., Hansson, C., Berg, G. & Maneskold-Claes, A. 1998. Iodine-induced hyperthyroidism after cadexomer iodine treatment of leg ulcers. *Lakartidningen*, 95, 5755-6.
- Mikosinski, J., Di Landro, A., Kasztalska-Kazmierczak, K., Soriano, E., Caverzasio, C., Binelli, D., Falissard, B. & Dereure, O. 2021. Efficacy and Safety of a Hyaluronic Acid-Containing Cream in the Treatment of Chronic, Venous, or Mixed-Origin Leg Ulcers: A Prospective, Multicenter Randomized Controlled Trial. *Wounds*, 33, 285-289.
- Miller, C., McGuinness, W., Wilson, S., Cooper, K., Swanson, T., Rooney, D., Piller, N. & Woodward, M. 2017. Venous leg ulcer healing with electric stimulation therapy: a pilot randomised controlled trial. *Journal of wound care*, 26, 88-98.
- Miller, C. N., Newall, N., Kapp, S. E., Lewin, G., Karimi, L., Carville, K., Gliddon, T. & Santamaria, N. M. 2010. A randomized-controlled trial comparing cadexomer iodine and nanocrystalline silver on the healing of leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 18, 359-67.

- Mirpour, S., Fathollah, S., Mansouri, P., Larijani, B., Ghoranneviss, M., Mohajeri Tehrani, M. & Amini, M. R. 2020. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *Sci Rep*, 10, 10440.
- Mody, G. N., Nirmal, I. A., Duraisamy, S. & Perakath, B. 2008. A blinded, prospective, randomized controlled trial of topical negative pressure wound closure in India. *Ostomy.Wound Manage.*, 54, 36-46.
- Moffatt, C. J., Oldroyd, M. I. & Dickson, D. 1992. A trial of a hydrocolloid dressing in the management of indolent ulceration. *Journal of Wound Care*, 1, 20-22.
- Mohajeri-Tehrani, M. R., Variji, Z., Mohseni, S., Firuz, A., Annabestani, Z., Zartab, H., Rad, M. A., Tootee, A., Dowlati, Y. & Larijani, B. 2016. Comparison of a Bioimplant Dressing With a Wet Dressing for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Wounds*, 28, 248-54.
- Mohammadi Tofigh, A. & Tajik, M. 2022. Comparing the standard surgical dressing with dehydrated amnion and platelet-derived growth factor dressings in the healing rate of diabetic foot ulcer: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 185, 109775.
- Mohr, P., Weichenthal, M., Stegmann, E. & Breitbart, E. W. 1993. Ultrasound treatment of chronic leg ulcers. *1st.Joint Meeting of the Wound Healing.Society and the European Tissue Repair Society; 1993., August; Amsterdam, The Netherlands*, 89.
- Mohseni, S., Aalaa, M., Atlasi, R., Mohajeri Tehrani, M. R., Sanjari, M. & Amini, M. R. 2019. The effectiveness of negative pressure wound therapy as a novel management of diabetic foot ulcers: an overview of systematic reviews. *J Diabetes Metab Disord*, 18, 625-641.
- Molan, P. C. 1992. The antibacterial activity of honey: 1. The nature of the antibacterial activity. *Bee World*, 73, 5-28.
- Molan, P. C. 2006. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. *Int.J Low Extrem.Wounds.*, 5, 40-54.
- Molan, P. C. & Betts, J. A. 2004. Clinical usage of honey as a wound dressing: an update. *Journal of Wound Care*, 13, 353-356.
- Monami, M., Scatena, A., Zannoni, S., Aleffi, S., Mirabella, C., Giannoni, L. & Mannucci, E. 2017. A randomized, open-label, controlled trial to evaluate the antimicrobial and surgical effect of CO2 laser treatment in diabetic infected foot ulcers: DULCIS (diabetic ulcer, CO2 laser, and infections) study. *Journal of endocrinological investigation*, 1-5.
- Moretti, B., Notarnicola, A., Maggio, G., Moretti, L., Pascone, M., Tafuri, S. & Patella, V. 2009. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC.Musculoskelet.Disord.*, 10:54., 54.
- Morgenroth, J., Schnitzer, R. & Rosenberg, E. 1921 Chemotherapeutic antiseptics. III. A new antiseptic, 2-ethoxy-6,9-diaminoacridine hydrochloride (Rivanol). *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 43, 1317-1320.
- Morrell, C. J., Walters, S. J., Dixon, S., Collins, K. A., Brereton, L. M., Peters, J. & Brooker, C. G. 1998. Cost effectiveness of community leg ulcer clinics: randomised controlled trial. *BMJ.*, 316, 1487-1491.
- Motley, T. A., Caporusso, J. M., Lange, D. L., Eichelkraut, R. A., Cargill, D. I. & Dickerson, J. E. 2018a. Clinical Outcomes for Diabetic Foot Ulcers Treated with Clostridial Collagenase Ointment or with a Product Containing Silver. *Advances in Wound Care*, 7, 339-348.
- Motley, T. A., Caporusso, J. M., Lange, D. L., Eichelkraut, R. A., Cargill, D. I. & Dickerson, J. E., Jr. 2018b. Clinical Outcomes for Diabetic Foot Ulcers Treated with Clostridial Collagenase Ointment or with a Product Containing Silver. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 7, 339-348.
- Motley, T. A., Gilligan, A. M., Lange, D. L., Waycaster, C. R. & Dickerson, J. E., Jr. 2015. Cost-effectiveness of clostridial collagenase ointment on wound closure in patients with diabetic foot ulcers: economic analysis of results from a multicenter, randomized, open-label trial. *J Foot Ankle Res*, 8, 7.

- Motley, T. A., Gilligan, A. M., Lange, D. L., Waycaster, C. R. & Dickerson, J. E., Jr. 2016. Erratum to: Cost-effectiveness of clostridial collagenase ointment on wound closure in patients with diabetic foot ulcers: economic analysis of results from a multicenter, randomized, open-label trial. *J Foot Ankle Res*, 9, 28.
- Mudge, E., Price, P., Walkley, N., Neal, W. & Harding, K. G. 2014. A randomized controlled trial of larval therapy for the debridement of leg ulcers: results of a multicenter, randomized, controlled, open, observer blind, parallel group study. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 43-51.
- Munter, K. C., Beele, H., Russell, L., Crespi, A., Grochenig, E., Basse, P., Alikadic, N., Fraulin, F., Dahl, C. & Jemma, A. P. 2006. Effect of a sustained silver-releasing dressing on ulcers with delayed healing: the CONTOP study. *Journal of Wound Care.*, 15, 199-206.
- Murphy, C. A., Houghton, P., Brandys, T., Rose, G. & Bryant, D. 2018. The effect of 22.5 kHz low-frequency contact ultrasound debridement (LFCUD) on lower extremity wound healing for a vascular surgery population: A randomised controlled trial. *Int Wound J*, 15, 460-472.
- Musuuza, J., Sutherland, B. L., Kurter, S., Balasubramanian, P., Bartels, C. M. & Brennan, M. B. 2020. A systematic review of multidisciplinary teams to reduce major amputations for patients with diabetic foot ulcers. *Journal of Vascular Surgery*, 71, 1433-1446.e3.
- Muth, C. M., Koschnick, M., Mutschler, W. & Frank, J. 2000. Die Wirkung von HBO auf die reduzierte und normale Wundheilung am Wundmodell der Maus. *Hefte zur Wundbehandlung*, 9-28.
- Muth, C. M. & Mutschler, W. 2004. Einfluss von hyperbarem Sauerstoff (HBO) auf die Wundheilung. *Trauma Berufskrankheiten*, 6, 16-20.
- Nasiri, M., Fayazi, S., Jahani, S., Yazdanpanah, L. & Haghighizadeh, M. H. 2015. The effect of topical olive oil on the healing of foot ulcer in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized clinical trial study in Iran. *J Diabetes Metab Disord*, 14, 38.
- Neander, K. D. & Hesse, F. 2003. The protective effects of a new preparation on wound edges. *J. Wound Care.*, 12, 369-371.
- Nelson, E. A., O'Meara, S., Craig, D., Iglesias, C., Golder, S., Dalton, J., Claxton, K., Bell-Syer, S. E., Jude, E., Dowson, C., Gadsby, R., O'Hare, P. & Powell, J. 2006. A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling and treating infected diabetic foot ulcers. *Health Technology Assessment*, 10, 1-238.
- Nelson, E. A., Ruckley, C. V., Harper, D. R., Gibson, B., Dale, J. J. & Prescott, R. J. 1995. A randomised trial of a knitted viscose dressing and a hydrocolloid dressings in the treatment of chronic venous ulceration. *Phlebology*, 913-914.
- Niederauer, M. Q., Michalek, J. E., Liu, Q., Papas, K. K., Lavery, L. A. & Armstrong, D. G. 2018. Continuous diffusion of oxygen improves diabetic foot ulcer healing when compared with a placebo control: a randomised, double-blind, multicentre study. *Journal of Wound Care*, 27, S30-s45.
- Nik Hisamuddin, N. A. R., Wan Mohd Zahiruddin, W. N., Mohd Yazid, B. & Rahmah, S. 2019. Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound - A randomised trial. *Med J Malaysia*, 74, 418-424.
- Nolan, J. P., Soar, J., Zideman, D. A., Biarent, D., Bossaert, L. L., Deakin, C., Koster, R. W., Wyllie, J., Bottiger, B. & Group, E. R. C. G. W. 2010. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*, 81, 1219-76.
- Norman, G., Westby Maggie, J., Stubbs, N., Dumville Jo, C. & Cullum, N. 2016. A 'test and treat' strategy for elevated wound protease activity for healing in venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Norman, G., Westby, M. J., Rithalia, A. D., Stubbs, N., Soares, M. O. & Dumville, J. C. 2018. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Nube, V. L., White, J. M., Brewer, K., Veldhoen, D., Meler, C., Frank, G., Carroll, K., Featherston, J., Batchelor, J., Gebiski, V. & et al. 2021. A Randomized Trial Comparing Weekly With Every

- Second Week Sharp Debridement in People With Diabetes-Related Foot Ulcers Shows Similar Healing Outcomes: potential Benefit to Resource Utilization. *Diabetes care*.
- O'Connor, S. & Murphy, S. 2014. Chronic venous leg ulcers: is topical zinc the answer? A review of the literature. *Advances in Skin and Wound Care*, 27, 35-44; quiz 45-6.
- O'Halloran, P. D., Winter, P. K., Otter, J. A., Adams, N. M. & Chewins, J. 2014. Aqueous oxygen peroxide treatment of VLUs in a primary care-based randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Wound Care*, 23.
- O'Meara, S., Al-Kurdi, D., Ologun, Y. & Ovington, L. G. 2010. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD003557.
- O'Meara, S., Al-Kurdi, D., Ologun, Y., Ovington, L. G., Martyn-St James, M. & Richardson, R. 2014. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*.
- O'Toole, E. A., Goel, M. & Woodley, D. T. 1996. Hydrogen peroxide inhibits human keratinocyte migration. *Dermatologic Surgery*, 22, 525-529.
- Ogrin, R., Darzins, P. & Khalil, Z. 2009. The use of sensory nerve stimulation and compression bandaging to improve sensory nerve function and healing of chronic venous leg ulcers. *Curr.Aging Sci.*, 2, 72-80.
- Olyaie, M., Rad, F. S., Elahifar, M. A., Garkaz, A. & Mahsa, G. 2013. High-frequency and noncontact low-frequency ultrasound therapy for venous leg ulcer treatment: a randomized, controlled study. *Ostomy Wound Manage*, 59, 14-20.
- Omar, M. T., Alghadir, A., Al-Wahhabi, K. K. & Al-Askar, A. B. 2014. Efficacy of shock wave therapy on chronic diabetic foot ulcer: a single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 548-54.
- Omar, M. T., Gwada, R. F., Shaheen, A. A. & Saggini, R. 2017. Extracorporeal shockwave therapy for the treatment of chronic wound of lower extremity: current perspective and systematic review. *Int Wound J*.
- Ontario Health 2021. Skin Substitutes for Adults With Diabetic Foot Ulcers and Venous Leg Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*, 21, 1-165.
- Opletalova, K., Blaizot, X., Mourgeon, B., Chene, Y., Creveuil, C., Combemale, P., Laplaud, A. L., Sohyer-Lebreuilly, I. & Domp Martin, A. 2012. Maggot therapy for wound debridement: a randomized multicenter trial. *Archives of Dermatological Research*, 148, 432-8.
- Ormiston, M. C., Seymour, M. T., Venn, G. E., Cohen, R. I. & Fox, J. A. 1985. Controlled trial of Iodosorb in chronic venous ulcers. *British Medical Journal Clinical Research Ed.* 291, 308-310.
- Otero, G., Agorio, C., Sujanov, A., Echarte, L., Tchekmedyan, A., Montelongo, M., Menyout, A., Rodriguez, A., Diaz, L., Rodriguez, I. & Touriño, C. 2019. Autologous bone marrow-derived cells for venous leg ulcers treatment: a pilot study. *Cytotherapy*, 21, 189-199.
- Palfreyman, S., Nelson, E. A. & Michaels, J. A. 2007. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 335, 244.
- Palmieri, B. & Magri, M. 1998. A new formulation of collagenase ointment (Irujol mono) in the treatment of ulcers of the lower extremities. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Clinical Drug Investigation*, 15, 381-387.
- Panahi, Y., Izadi, M., Sayyadi, N., Rezaee, R., Jonaidi-Jafari, N., Beiraghdar, F., Zamani, A. & Sahebkar, A. 2017. Comparative trial of Aloe vera/olive oil combination cream versus phenytoin cream in the treatment of chronic wounds. *Journal of Wound Care*, 459-60, 462-5.
- Panfil, E. M. & Schümmelfelder, F. 2008. Pflegegeleitete Wundkliniken. Aufbau, Ablauf, Effektivität und Effizienz. Eine systematische Literaturanalyse. *Pflegewissenschaft*, 9, 465-470.
- Park, K. H., Han, S. H., Hong, J. P., Han, S. K., Lee, D. H., Kim, B. S., Ahn, J. H. & Lee, J. W. 2018. Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: A phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 142, 335-344.

- Park, K. H., Kwon, J. B., Park, J. H., Shin, J. C., Han, S. H. & Lee, J. W. 2019. Collagen dressing in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. *Diabetes Res Clin Pract*, 156, 107861.
- Peinemann, F. & Sauerland, S. 2011. Negative-pressure wound therapy: systematic review of randomized controlled trials. *Dtsch Arztebl Int*, 108, 381-9.
- Perez, D., Bramkamp, M., Exe, C., von Ruden, C. & Ziegler, A. 2010. Modern wound care for the poor: a randomized clinical trial comparing the vacuum system with conventional saline-soaked gauze dressings. *American Journal of Surgery*, 199, 14-20.
- Peschen, M., Weichenthal, M., Schopf, E. & Vanscheidt, W. 1997. Low-frequency ultrasound treatment of chronic venous leg ulcers in an outpatient therapy. *Acta Derm Venereol*, 77, 311-4.
- Peters, E. J., Lavery, L. A., Armstrong, D. G. & Fleischli, J. G. 2001. Electric stimulation as an adjunct to heal diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 82, 721-5.
- Piaggese, A., Baccetti, F., Rizzo, L., Romanelli, M., Navalesi, R. & Benzi, L. 2001. Sodium carboxyl-methyl-cellulose dressings in the management of deep ulcerations of diabetic foot. *Diabetic Medicine*, 18, 320-4.
- Piaggese, A., Sambataro, M., Nicoletti, C., Goretti, C., Lacopi, E. & Coppelli, A. 2016. Safety and effectiveness of therapeutic magnetic resonance in diabetic foot ulcers: a prospective randomised controlled trial. *J Wound Care*, 25, 704-711.
- Piaggese, A., Schipani, E., Campi, F., Romanelli, M., Baccetti, F., Arvia, C. & Navalesi, R. 1998. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 15, 412-417.
- Poon, V. K. & Burd, A. 2004. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. *Burns*, 30, 140-147.
- Prevention of postoperative surgical wound infection: recommendations of the Hospital Hygiene and Infection Prevention Committee of the Robert Koch Institute. 2007. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50, 377-93.
- Puhan, M., Scharplatz, M., Troosters, T., Walters, E. H. & Steurer, J. 2009. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Purcell, A., Buckley, T., Fethney, J., King, J., Moyle, W. & Marshall, A. P. 2017. The Effectiveness of EMLA as a Primary Dressing on Painful Chronic Leg Ulcers: Effects on Wound Healing and Health-Related Quality of Life. *International Journal of Lower Extremity Wounds*, 16, 163-172.
- Puttirutvong, P. 2004. Meshed skin graft versus split thickness skin graft in diabetic ulcer coverage. *J Med Assoc Thai*, 87, 66-72.
- Ramanujam, C. L., Stuto, A. C. & Zgonis, T. 2018. Use of local intrinsic muscle flaps for diabetic foot and ankle reconstruction: a systematic review. *J Wound Care*, 27, S22-s28.
- Ramanujam, C. L. & Zgonis, T. 2019. Use of Local Flaps for Soft-Tissue Closure in Diabetic Foot Wounds: A Systematic Review. *Foot Ankle Spec*, 12, 286-293.
- Ramundo, J. & Gray, M. 2008. Enzymatic wound debridement. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*, 35, 273-280.
- Rastogi, A., Bhansali, A. & Ramachandran, S. 2019. Efficacy and Safety of Low-Frequency, Noncontact Airborne Ultrasound Therapy (Glybetac) For Neuropathic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Double-Blind, Sham-Control Study. *Int J Low Extrem Wounds*, 18, 81-88.
- Reich-Schupke, S., Kurscheidt, J., Appelhans, C., Kreuter, A., Altmeyer, P. & Stucker, M. 2010. [Patch testing in patients with leg ulcers with special regard to modern wound products]. *Hautarzt*, 61, 593-7.
- Roberts, G. H., Hammad, L. H., Haggan, G., Baker, N., Sandeman, D., Mani, R. & al. 2001. Hydrocellular against non-adherent dressings to treat diabetic foot ulcers. A randomised controlled study. 11th ETRS Annual Conference. 2001.

- Robson, M. C., Payne, W. G., Garner, W. L., Biundo, J., Giacalone, V. F., Cooper, D. M. & Ouyang, P. 2005. Integrating the results of phase IV (post-marketing) clinical trial with four previous trials reinforces the position that Regranex (becaplermin) gel 0.01% is an effective adjunct to the treatment of diabetic foot ulcer. *J Appl Res*, 5, 35-45.
- Rodrigues, A. L., de Oliveira, B. G., Futuro, D. O. & Secoli, S. R. 2015. Effectiveness of papain gel in venous ulcer treatment: randomized clinical trial. *Rev Lat Am Enfermagem*, 23, 458-65.
- Rolstad, B. S., Borchert, K., Magnan, S. & Scheel, N. 1994. A comparison of an alcohol-based and a siloxanebased peri-wound skin protectant. *Journal of Wound Care*, 3, 367-8.
- Romanelli, M., Dini, V., Barbanera, S. & Bertone, M. S. 2010. Evaluation of the efficacy and tolerability of a solution containing propyl betaine and polihexanide for wound irrigation. *Skin Pharmacology & Physiology*, 23 Suppl, 41-4.
- Romanelli, M., Dini, V., Polignano, R., Bonadeo, P. & Maggio, G. 2009. Ibuprofen slow-release foam dressing reduces wound pain in painful exuding wounds: preliminary findings from an international real-life study. *Journal of Dermatological Treatment.*, 20, 19-26.
- Romanelli, M., Macchia, M., Panduri, S., Paggi, B., Saponati, G. & Dini, V. 2015a. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a medical device in various forms containing *Triticum vulgare* for the treatment of venous leg ulcers - A randomized pilot study. *Drug Design, Development and Therapy*, 2787-92.
- Romanelli, M., Mulder, G., Paggi, B., Macchia, M., Panduri, S. & Dini, V. 2015b. The use of a collagen matrix in hard-to-heal venous leg ulcers. *Journal of Wound Care*, 543-4, 546-7.
- Royal College of Nursing 2006. Clinical practice guidelines. The nursing management of patients with venous leg ulcers. Recommendations
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2009. Gutachten 2009 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Koordination und Integration Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. *Bundesanzeiger Verlag*.
- Sajid, M. T., Mustafa, Q., Shaheen, N., Hussain, S. M., Shukr, I. & Ahmed, M. 2015. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure with Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *J Coll Physicians Surg Pak*, 25, 789-93.
- Salama, S. E., Eldeeb, A. E., Elbarbary, A. H. & Abdelghany, S. E. 2019. Adjuvant Hyperbaric Oxygen Therapy Enhances Healing of Nonischemic Diabetic Foot Ulcers Compared With Standard Wound Care Alone. *International Journal of Lower Extremity Wounds*, 18, 75-80.
- Samberg, M. E., Oldenburg, S. J. & Monteiro-Riviere, N. A. 2010. Evaluation of silver nanoparticle toxicity in skin in vivo and keratinocytes in vitro. *Environ. Health Perspect.*, 118, 407-413.
- Samuel, A., Mahajan, A., Mam, M. K. & Prakash, J. S. 2017. Platelet derived growth factor in diabetic lower extremity ulcer: a randomized, double blind, placebo controlled study in Indian condition. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3887-3892.
- San Sebastian, K. M., Lobato, I., Hernández, I., Burgos-Alonso, N., Gomez-Fernandez, M. C., López, J. L., Rodríguez, B., March, A. G., Grandes, G. & Andia, I. 2014. Efficacy and safety of autologous platelet rich plasma for the treatment of vascular ulcers in primary care: Phase III study. *BMC family practice*, 15, 211.
- Sandoval Ortiz, M. C., Herrera Villabona, E., Camargo Lemos, D. M. & Castellanos, R. 2014. Effects of low level laser therapy and high voltage stimulation on diabetic wound healing. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 46, 107-117.
- Santamato, A., Panza, F., Fortunato, F., Portincasa, A., Frisardi, V., Cassatella, G., Valente, M., Seripa, D., Ranieri, M. & Fiore, P. 2012. Effectiveness of the frequency rhythmic electrical modulation system for the treatment of chronic and painful venous leg ulcers in older adults. *Rejuvenation research*, 281-7.

- Santema, K. T. B., Stoekenbroek, R. M., Koelemay, M. J. W., Reekers, J. A., Van Dortmont, L. M. C., Oomen, A., Smeets, L., Wever, J. J., Legemate, D. A. & Ubbink, D. T. 2018. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes care*, 41, 112-119.
- Santema, T. B., Poyck, P. C. & Ubbink, D. T. 2016. Skin grafting and tissue replacement for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Santos, C. M. D., Rocha, R. B. D., Hazime, F. A. & Cardoso, V. S. 2020a. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*, 1534734620914439.
- Santos, C. M. d., Rocha, R. B. d., Hazime, F. A. & Cardoso, V. S. 2020b. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*.
- Sarma, G. R., Subrahmanyam, S., Deenabandhu, A., Babu, C. R., Madhivathanan, S. & Kesavaraj, N. 1997. Exposure to pulsed magnetic fields in the treatment of plantar ulcers in leprosy patients- a pilot, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Indian Journal of Leprosy*, 69, 241-50.
- Scalise, A., Campitiello, F., Della Corte, A., Longobardi, P., Di Salvo, M., Tartaglione, C., Santin, C., Giordan, N. & Guarnera, G. 2017. Enzymatic debridement: is HA-collagenase the right synergy? Randomized double-blind controlled clinical trial in venous leg ulcers. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21, 1421-1431.
- Schaller, M., Laude, J., Bodewaldt, H., Hamm, G. & Korting, H. C. 2004. Toxicity and antimicrobial activity of a hydrocolloid dressing containing silver particles in an ex vivo model of cutaneous infection. *Skin Pharmacol.Physiol.*, 17, 31-36.
- Schmutz, J. L., Meaume, S., Fays, S., Ourabah, Z., Guillot, B., Thirion, V., Collier, M., Barrett, S., Smith, J., Bohbot, S. & Dompmartin, A. 2008. Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial. *International Wound Journal.*, 5, 172-182.
- Schumann, H., Calow, T., Weckesser, S., Muller, M. L. & Hoffmann, G. 2011. Water-filtered infrared A for the treatment of chronic venous stasis ulcers of the lower legs at home: a randomized controlled blinded study. *Br J Dermatol*.
- Schuren, J., Becker, A. & Sibbald, R. G. 2005. A liquid film-forming acrylate for peri-wound protection: a systematic review and meta-analysis (3M Cavilon no-sting barrier film). *International Wound Journal*, 2(3), 230-238.
- Scurr, J. H., Wilson, L. A. & Coleridge-Smith, P. D. 1994. A comparison of calcium alginate and hydrocolloid dressings in the management of chronic venous ulcers. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*, 6, 1-8.
- Seeley, M. A. & Harding, K. G. 2008. The effects of education and training on clinical practice in wound healing. *International Wound Journal*, 5, 660-664.
- Seidel, D., Storck, M., Lawall, H., Wozniak, G., Mauckner, P., Hochlenert, D., Wetzels-Roth, W., Sondern, K., Hahn, M., Rothenaicher, G., Krönert, T., Zink, K. & Neugebauer, E. 2020. Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT. *BMJ Open*, 10.
- Sellmer, W. 2009. Silberverbände. Ein neutraler Überblick. Vortrag Wundkongress Bremen, 10. Mai. In: VASEL - BIERGANS, A. & PROBST, W. (eds.) *Wundmanagement Ein illustrierter Leitfadens für Ärzte und Apotheker*. 2 ed. Stuttgart.
- Senet, P., Bause, R., Jørgensen, B. & Fogh, K. 2014. Clinical efficacy of a silver-releasing foam dressing in venous leg ulcer healing: a randomised controlled trial. *International Wound Journal*, 649-55.
- Sepulveda, G., Espindola, M., Maureira, M., Sepulveda, E., Ignacio, F., Oliva, C., Sanhueza, A., Vial, M. & Manterola, C. 2009. [Negative-pressure wound therapy versus standard wound dressing in

- the treatment of diabetic foot amputation. A randomised controlled trial]. *Cirugia Espanola*, 86, 171-177.
- Serena, T. E., Bullock, N. M., Cole, W., Lantis, J., Li, L., Moore, S., Patel, K., Sabo, M., Wahab, N. & Price, P. 2021. Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial. *J Wound Care*, 30, S7-s14.
- Serena, T. E., Carter, M. J., Le, L. T., Sabo, M. J. & DiMarco, D. T. 2014. A multicenter, randomized, controlled clinical trial evaluating the use of dehydrated human amnion/chorion membrane allografts and multilayer compression therapy vs. multilayer compression therapy alone in the treatment of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen*, 22, 688-93.
- Serena, T. E., Yaakov, R., Moore, S., Cole, W., Coe, S., Snyder, R., Patel, K., Doner, B., Kasper, M. A., Hamil, R., Wendling, S. & Sabolinski, M. L. 2020. A randomized controlled clinical trial of a hypothermically stored amniotic membrane for use in diabetic foot ulcers. *J Comp Eff Res*, 9, 23-34.
- Serra, R., Grande, R., Butrico, L., Montemurro, R., Caridi, G., Fugetto, F., Dominijanni, A., Gallelli, L., Greto Ciriaco, A., Vitagliano, T., Greco, M. & Franciscis, S. 2014. Skin grafting and topical application of platelet gel in the treatment of vascular lower extremity ulcers. *Acta Phlebologica*, 129-36.
- Shaharudin, A. & Aziz, Z. 2016. Effectiveness of hyaluronic acid and its derivatives on chronic wounds: a systematic review. *Journal of Wound Care*, 25, 585-592.
- Shepperd, S., Lewin, S., Straus, S., Clarke, M., Eccles, M. P., Fitzpatrick, R., Wong, G. & Sheikh, A. 2009. Can we systematically review studies that evaluate complex interventions? *PLOS Medicine*, 6, e1000086.
- Shrivastava, R. 2017. Clinical evidence to demonstrate that simultaneous growth of epithelial and fibroblast cells is essential for deep wound healing. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 92-99.
- Siavash, M., Shokri, S., Haghighi, S., Shahtalebi, M. A. & Farajzadehgan, Z. 2015. The efficacy of topical royal jelly on healing of diabetic foot ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *International Wound Journal*, 137-42.
- Sibbald, R. G., Coutts, P. & Woo, K. Y. 2011. Reduction of bacterial burden and pain in chronic wounds using a new polyhexamethylene biguanide antimicrobial foam dressing-clinical trial results. *Advances in skin & wound care*, 24, 78-84.
- Skog, E., Arnesjo, B., Troeng, T., Gjores, J. E., Bergljung, L., Gundersen, J., Hallbook, T., Hessman, Y., Hillstrom, L., Mansson, T., Eilard, U., Ekloff, B., Plate, G. & Norgren, L. 1983. A randomized trial comparing cadexomer iodine and standard treatment in the out-patient management of chronic venous ulcers. *British Journal of Dermatology*, 109, 77-83.
- Skrinjar, E., Duschek, N., Bayer, G. S., Assadian, O., Koulas, S., Hirsch, K., Basic, J. & Assadian, A. 2016. Randomized controlled trial comparing the combination of a polymeric membrane dressing plus negative pressure wound therapy against negative pressure wound therapy alone: The WICVAC study. *Wound Repair Regen*, 24, 928-935.
- Smith, B. A. 1994. The dressing makes the difference. Trial of two modern dressings on venous ulcers. *Professional Nurse*, 9, 348, 350-2.
- Smith, J. M., Dore, C. J., Charlett, A. & Lewis, J. D. 1992. A randomized trial of biofilm dressing for venous leg ulcers. *Phlebology*, 108-113.
- Snyder, R., Galiano, R., Mayer, P., Rogers, L. C. & Alvarez, O. 2018a. Diabetic foot ulcer treatment with focused shockwave therapy: two multicentre, prospective, controlled, double-blinded, randomised phase III clinical trials. *Journal of Wound Care*, 27, 822-836.
- Snyder, R., Galiano, R., Mayer, P., Rogers, L. C. & Alvarez, O. 2018b. Diabetic foot ulcer treatment with focused shockwave therapy: two multicentre, prospective, controlled, double-blinded, randomised phase III clinical trials. *J Wound Care*, 27, 822-836.

- Snyder, R. J., Shimozaki, K., Tallis, A., Kerzner, M., Reyzelman, A., Lintzeris, D., Bell, D., Rutan, R. L. & Rosenblum, B. 2016. A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Evaluation of the Use of Dehydrated Amniotic Membrane Allograft Compared to Standard of Care for the Closure of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Wounds: A Compendium of Clinical Research & Practice*, 28, 70-77.
- Solovastru, L. G., Stîncanu, A., Ascentii, A., Capparé, G., Mattana, P. & Vâ, D. 2017. Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and alpha-bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers. *Advances in skin & wound care*, 406-409.
- Sopata, M., Kucharzewski, M. & Tomaszewska, E. 2016. Antiseptic with modern wound dressings in the treatment of venous leg ulcers: clinical and microbiological aspects. *J Wound Care*, 25, 419-26.
- Steed, D. L., Webster, M. W., Ricotta, J. J., Luterman, A., Brown, S., Comerota, A. J., Walsh, D. B., Bergamini, T. M., Baker, W. H., Boltax, R. S., Schwarcz, T. H., Donohoe, D. J., Fleishman, A., Krupski, W. C., Harrington, M. E., Gibbons, G. & LoGerfo, F. 1995. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *Journal of Vascular Surgery*, 21, 71-81.
- Steele, K., Irwin, G. & Dowds, N. 1986. Cadexomer iodine in the management of venous leg ulcers in general practice. *Practitioner*, 230, 63-8.
- Stiller, M. J., Pak, G. H., Shupack, J. L., Thaler, S., Kenny, C. & Jondreau, L. 1992. A portable pulsed electromagnetic field (PEMF) device to enhance healing of recalcitrant venous ulcers: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol*, 127, 147-54.
- Stock, S., Drabik, A., Buscher, G., Graf, C., Ullrich, W., Gerber, A., Lauterbach, K. W. & Lungen, M. 2010. German diabetes management programs improve quality of care and curb costs. *Health Aff.(Millwood)*. 29, 2197-2205.
- Stojek, N. & Dutkiewicz, J. 2006. Legionella and other gram-negative bacteria in potable water from various rural and urban sources. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 13, 323-335.
- Stojek, N. M., Szymanska, J. & Dutkiewicz, J. 2008. Gram-negative bacteria in water distribution systems of hospitals. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 15, 135-142.
- Storm-Versloot Marja, N., Vos Cornelis, G., Ubbink Dirk, T. & Vermeulen, H. Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2010 Issue 3 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD006478.pub2*.
- Strahlenschutzkommission 2000. Gefahren bei Laseranwendung an der menschlichen Haut. Empfehlung der Strahlenschutzkommission.
- Stratmann, B., Costea, T. C., Nolte, C., Hiller, J., Schmidt, J., Reindel, J., Masur, K., Motz, W., Timm, J., Kerner, W. & Tschoepe, D. 2020. Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 3, e2010411.
- Strupeit, S., Bauernfeind, G., Strerly, C. & Nink-Grebe, B. 2009. Qualifikationen und Weiterbildungen im Bereich der Wundversorgung im deutschsprachigen Raum - eine Standortbestimmung. *Zeitschrift für Wundheilung*, 14, 249-254.
- Su, Y. N., Zhao, D. Y., Li, Y. H., Yu, T. Q., Sun, H., Wu, X. Y., Zhou, X. Q. & Li, J. 2020. Human amniotic membrane allograft, a novel treatment for chronic diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Wound J*, 17, 753-764.
- Sukhotnik, I. G. 1990. [Comparative effectiveness of using constant and alternating magnetic fields in the treatment of trophic ulcers]. *Vestnik Khirurgii Imeni I. I. Grekova*, 144, 123-4.
- Szor, J. K. & Holewinski, P. 2002. Lessons learned in research: an attempt to study the effects of magnetic therapy. *Ostomy Wound Management*, 48, 24-29.

- Tallis, A., Motley, T. A., Wunderlich, R. P., Dickerson, J. E., Jr., Waycaster, C. & Slade, H. B. 2013. Clinical and economic assessment of diabetic foot ulcer debridement with collagenase: results of a randomized controlled study. *Clin Ther*, 35, 1805-20.
- Tantawy, S. A., Abdelbasset, W. K., Kamel, D. M. & Alrawaili, S. M. 2018. A randomized controlled trial comparing helium-neon laser therapy and infrared laser therapy in patients with diabetic foot ulcer. *Lasers in medical science*, 1-6.
- Taradaj, J., Franek, A., Brzezinska-Wcislo, L., Cierpka, L., Dolibog, P., Chmielewska, D., Blaszcak, E. & Kusz, D. 2008. The use of therapeutic ultrasound in venous leg ulcers: a randomized, controlled clinical trial. *Phlebology*, 23, 178-83.
- Tchanque-Fossuo, C. N., Dahle, S. E., Lev-Tov, H., West, K. I. M., Li, C. S., Rocke, D. M. & Isseroff, R. R. 2019. Cellular versus acellular matrix devices in the treatment of diabetic foot ulcers: Interim results of a comparative efficacy randomized controlled trial. *J Tissue Eng Regen Med*, 13, 1430-1437.
- Tettelbach, W., Cazzell, S., Reyzelman, A. M., Sigal, F., Caporusso, J. M. & Agnew, P. S. 2019a. A confirmatory study on the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane dHACM allograft in the management of diabetic foot ulcers: A prospective, multicentre, randomised, controlled study of 110 patients from 14 wound clinics. *Int Wound J*, 16, 19-29.
- Tettelbach, W., Cazzell, S., Sigal, F., Caporusso, J. M., Agnew, P. S., Hanft, J. & Dove, C. 2019b. A multicentre prospective randomised controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (EpiCord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*, 16, 122-130.
- Thomas, S., Andrews, A. M., Hay, N. P. & Bourgoise, S. 1999. The anti-microbial activity of maggot secretions: results of a preliminary study. *Journal of Tissue Viability*, 9, 127-132.
- Thompson, P., Hanson, D. S., Langemo, D. & Anderson, J. 2019. Comparing Human Amniotic Allograft and Standard Wound Care When Using Total Contact Casting in the Treatment of Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Adv Skin Wound Care*, 32, 272-277.
- Thurlby, K. & Griffiths, P. 2002. Community leg ulcer clinics vs home visits: which is more effective? *British Journal of Community Nursing*, 7, 260-264.
- Todd, D. J., Heylings, D. J., Allen, G. E. & McMillin, W. P. 1991. Treatment of chronic varicose ulcers with pulsed electromagnetic fields: a controlled pilot study. *Irish Medical Journal*, 84, 54-55.
- Towler, M. A., Rush, E. W., Richardson, M. K. & Williams, C. L. 2018a. Randomized, Prospective, Blinded-Enrollment, Head-To-Head Venous Leg Ulcer Healing Trial Comparing Living, Bioengineered Skin Graft Substitute (Apligraf) with Living, Cryopreserved, Human Skin Allograft (TheraSkin). *Clin Podiatr Med Surg*, 35, 357-365.
- Towler, M. A., Rush, E. W., Richardson, M. K. & Williams, C. L. 2018b. Randomized, Prospective, Blinded-Enrollment, Head-To-Head Venous Leg Ulcer Healing Trial Comparing Living, Bioengineered Skin Graft Substitute (Apligraf) with Living, Cryopreserved, Human Skin Allograft (TheraSkin). *Clinics in podiatric medicine and surgery*, (no pagination).
- Trautmann, M., Halder, S., Lepper, P. M. & Exner, M. 2009. Reservoirs of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit. The role of tap water as a source of infection. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 52, 339-344.
- Troëng, T., Skog, E., Arnesjö, B., Gjöres, J. E., Bergljung, L., Gundersen, J. & et al. 1983. A randomised multicentre trial to compare the efficacy of cadexomer iodine and standard treatment in the management of chronic venous ulcers in out-patients. In: FOX, J. A. & FISHER, H. (eds.) *Cadexomer iodine*. Stuttgart: Schattauer.
- Tsang, K. K., Kwong, E. W., To, T. S., Chung, J. W. & Wong, T. K. 2017. A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer. *Evidence-based Complementary & Alternative Medicine*, 5294890.
- Ubbink, D. T., Westerbos, S. J., Evans, D., Land, L. & Vermeulen, H. 2008a. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

- Ubbink, D. T., Westerbos, S. J., Nelson, E. A. & Vermeulen, H. 2008b. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds. *Br.J Surg.*, 95, 685-692.
- Ugurlar, M., Sonmez, M. M., Armagan, R. & Eren, O. T. 2017. Comparison of two different vacuum-assisted closure (VAC) treatments of multiple chronic diabetic foot wounds in the same extremity. *Foot Ankle Surg*, 23, 173-178.
- Valk, G. D., Kriegsman, D. M. & Assendelft, W. J. 2001. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Vandeputte, J. & Gryson, L. 1997. Diabetic foot infection controlled by immuno-modulating hydrogel containing 65% glycerine. Presentation of a clinical trial. 6th European Conference on Advances in Wound Management, Amsterdam October 1996. *London: MacmillanMagazines*, 3-50.
- Vanscheidt, W., Harding, K., Téot, L. & Siebert, J. 2012. Effectiveness and tissue compatibility of a 12-week treatment of chronic venous leg ulcers with an octenidine based antiseptic--a randomized, double-blind controlled study. *International Wound Journal*, 316-23.
- Vasel-Biergans, A. & Probst, W. 2006. *Wundauflagen für die Kitteltasche*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH.
- Vasel-Biergans, A. & Probst, W. 2010. *Wundauflagen*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Veraart, J. C., Neumann, M. H., Hulsmans, R. F. & van den Broek, M. B. 1994. A comparative study on the characteristics of Comfeel Extra Absorbing Dressing in terms of healing, effects on periwound skin, and patient comfort in care of leg ulcers.
- Verdú-Soriano, J., de Cristino-Espinar, M., Luna-Morales, S., Dios-Guerra, C., Caballero-Villarraso, J., Moreno-Moreno, P., Casado-Díaz, A., Berenguer-Pérez, M., Guler-Caamaño, I., Laosa-Zafra, O., Rodríguez-Mañas, L. & Lázaro-Martínez, J. L. 2022. Superiority of a Novel Multifunctional Amorphous Hydrogel Containing Olea europaea Leaf Extract (EHO-85) for the Treatment of Skin Ulcers: A Randomized, Active-Controlled Clinical Trial. *J Clin Med*, 11.
- Vermeulen, H., Westerbos, S. J. & Ubbink, D. T. 2010. Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review. *Journal of Hospital Infection*, 76, 191-9.
- Vermeulen Hester, A. U. & J., v. H. 2007. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Veves, A., Sheehan, P. & Pham, H. T. 2002. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg*, 137, 822-7.
- Vianelli, N., Giannini, M. B., Quarti, C., Bucci Sabattini, M. A., Fiacchini, M., de, V. A., Graldi, P., Galli, S., Nanetti, A., Baccarani, M. & Ricci, P. 2006. Resolution of a Pseudomonas aeruginosa outbreak in a hematology unit with the use of disposable sterile water filters. *Haematologica.*, 91, 983-985.
- Vin, F., Teot, L. & Meaume, S. 2002. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *Journal of Wound Care*, 11, 335-41.
- Viswanathan, V., Kesavan, R., Kavitha, K. V. & Kumpatla, S. 2011. A pilot study on the effects of a polyherbal formulation cream on diabetic foot ulcers. *The Indian journal of medical research*, 168-73.
- Vitse, J., Bekara, F., Byun, S., Herlin, C. & Teot, L. 2017. A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Evaluation of the Effect of Low-Level Laser Therapy on Venous Leg Ulcers. *The international journal of lower extremity wounds*, 16, 29-35.
- Vuerstaek, J. D., Vainas, T., Wuite, J., Nelemans, P., Neumann, M. H. & Veraart, J. C. 2006. State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: A randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (V.A.C.) with modern wound dressings. *Journal of Vascular Surgery.*, 44, 1029-1037.
- Wakelin, L. P. & Waring, M. J. 1980. Kinetics of drug-DNA interaction. Dependence of the binding mechanism on structure of the ligand. *Journal of molecular biology*, 144, 183-214.

- Walters, J., Cazzell, S., Pham, H., Vayser, D. & Reyzelman, A. 2016. Healing Rates in a Multicenter Assessment of a Sterile, Room Temperature, Acellular Dermal Matrix Versus Conventional Care Wound Management and an Active Comparator in the Treatment of Full-Thickness Diabetic Foot Ulcers. *Eplasty*, 16, e10.
- Wang, H. T., Yuan, J. Q., Zhang, B., Dong, M. L., Mao, C. & Hu, D. 2017. Phototherapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Wanner, M. B., Schwarzl, F., Strub, B., Zaech, G. A. & Pierer, G. 2003. Vacuum-assisted wound closure for cheaper and more comfortable healing of pressure sores: a prospective study. *Scand.J.Plast.Reconstr.Surg.Hand Surg.*, 37, 28-33.
- Watson, J. M., Kang'ombe, A. R., Soares, M. O., Chuang, L. H., Worthy, G., Bland, J. M., Iglesias, C., Cullum, N., Torgerson, D., Nelson, E. A. & Ven, U. S. I. I. T. 2011a. Use of weekly, low dose, high frequency ultrasound for hard to heal venous leg ulcers: the VenUS III randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, d1092.
- Watson, J. M., Kang'ombe, A. R., Soares, M. O., Chuang, L. H., Worthy, G., Bland, J. M., Iglesias, C., Cullum, N., Torgerson, D., Nelson, E. A. & Ven, U. S. I. I. T. 2011b. VenUS III: a randomised controlled trial of therapeutic ultrasound in the management of venous leg ulcers. *Health Technol Assess*, 15, 1-192.
- Watt, B. E., Proudfoot, A. T. & Vale, J. A. 2004. Hydrogen peroxide poisoning. *Toxicological reviews*, 23, 51-57.
- Weichenthal, M., Mohr, P., Stegmann, W. & Brietbart, E. W. 1997. Low- frequency ultrasound treatment of chronic venous ulcers. *Wound Repair & Regeneration.*, 5, 18-22.
- Weiss, R. A., Weiss, M. A. & Ford, R. W. 1996. Randomised comparative study of Cutinova foam and Allevyn with Jobst UlcerCare stockings for the treatment of venous ulcers. *Phlebology*, 6-14.
- Werner, H. P. 1992. Die mikrobiozide Wirksamkeit ausgewählter Antiseptika. *Hyg Med*, 51-59.
- Westby, M., J., Norman, G., Dumville Jo, C., Stubbs, N. & Cullum, N. 2016. Protease-modulating matrix treatments for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Westby, M. J., Dumville, J. C., Stubbs, N., Norman, G., Wong, J. K., Cullum, N. & Riley, R. D. 2018a. Protease activity as a prognostic factor for wound healing in venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Westby, M. J., Dumville, J. C., Stubbs, N., Norman, G., Wong, J. K. F., Cullum, N. & Riley, R. D. 2018b. Protease activity as a prognostic factor for wound healing in venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- White, J., Ivins, N., Wilkes, A., Carolan-Rees, G. & Harding, K. G. 2015. Non-contact low-frequency ultrasound therapy compared with UK standard of care for venous leg ulcers: a single-centre, assessor-blinded, randomised controlled trial. *International Wound Journal*, 833-42.
- Wieman, T. J. 2003. Efficacy and safety of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic venous ulcers: a pilot study. *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*, 15, 257-264.
- Wieman, T. J., Smiell, J. M. & Su, Y. 1998. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care.*, 21, 822-827.
- Woo, K. Y., Coutts, P. M. & Sibbald, R. G. 2012. A randomized controlled trial to evaluate an antimicrobial dressing with silver alginate powder for the management of chronic wounds exhibiting signs of critical colonization. *Advances in skin & wound care*, 503-8.
- Wound care program keeps patients safe, out of hospital. 2011. *Case Management Advisor - Newsletters* [Online].
- Wu, L., Norman, G., Dumville Jo, C., O'Meara, S. & Bell-Syer Sally, E. M. 2015. Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

- Wugmeister, M. & Summers, W. C. 1983. A bacterial mutagenicity study of rivanol, an acridine derivative used as an abortifacient. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 56, 9-13.
- Wunderlich, U. & Orfanos, C. E. 1991. [Treatment of venous ulcers cruris with dry wound dressings. Phase overlapping use of silver impregnated activated charcoal xerodressing]. *Hautarzt*, 42, 446-50.
- Wutzler, P., Sauerbrei, A., Klocking, R., Burkhardt, J., Schacke, M., Thust, R., Fleischer, W. & Reimer, K. 2000. Virucidal and chlamydicidal activities of eye drops with povidone-iodine liposome complex. *Ophthalmic Res.*, 32, 118-125.
- Wynn, M. & Freeman, S. 2019. The efficacy of negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: A systematised review. *J Tissue Viability*, 28, 152-160.
- Wysocki, A. B., Staiano-Coico, L. & Grinnell, F. 1993. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *Journal of Investigative Dermatology*, 101, 64-68.
- Xu, J., Min, D., Guo, G., Liao, X. & Fu, Z. 2018. Experimental study of epidermal growth factor and acidic fibroblast growth factor in the treatment of diabetic foot wounds. *Exp Ther Med*, 15, 5365-5370.
- Yamine, K. & Assi, C. 2019. A Meta-Analysis of the Outcomes of Split-Thickness Skin Graft on Diabetic Leg and Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*, 18, 23-30.
- Yamine, K. & Assi, C. 2020. Surgery Versus Nonsurgical Methods in Treating Neuropathic Plantar Forefoot Ulcers: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *International Journal of Lower Extremity Wounds*, 1534734620923425.
- Yang, Q., Zhang, Y., Yin, H. & Lu, Y. 2020. Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Ann Vasc Surg*, 62, 442-451.
- Yao, M., Hasturk, H., Kantarci, A., Gu, G., Garcia-Lavin, S., Fabbi, M., Park, N., Hayashi, H., Attala, K., French, M. A. & et al. 2014. A pilot study evaluating non-contact low-frequency ultrasound and underlying molecular mechanism on diabetic foot ulcers. *International wound journal*, 11, 586-593.
- Yu, J., Lu, S., McLaren, A. M., Perry, J. A. & Cross, K. M. 2016. Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 24, 1066-1072.
- Zamboni, W. A., Wong, H. P., Stephenson, L. L. & Pfeifer, M. A. 1997. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea Hyperb. Med.*, 24, 175-179.
- Zelen, C. M., Orgill, D. P., Serena, T., Galiano, R., Carter, M. J., DiDomenico, L. A., Keller, J., Kaufman, J. & Li, W. W. 2016. A prospective, randomised, controlled, multicentre clinical trial examining healing rates, safety and cost to closure of an acellular reticular allogenic human dermis versus standard of care in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, 14, 307-315.
- Zelen, C. M., Orgill, D. P., Serena, T. E., Galiano, R. E., Carter, M. J., DiDomenico, L. A., Keller, J., Kaufman, J. P. & Li, W. W. 2018. An aseptically processed, acellular, reticular, allogenic human dermis improves healing in diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, controlled, multicentre follow-up trial. *Int Wound J*, 15, 731-739.
- Zelen, C. M., Serena, T. E. & Fetterolf, D. E. 2014. Dehydrated human amnion/chorion membrane allografts in patients with chronic diabetic foot ulcers: A long-term follow-up study. *Wound Medicine* [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/110/CN-00985110/frame.html>.
- Zelen, C. M., Serena, T. E., Gould, L., Le, L., Carter, M. J., Keller, J. & Li, W. W. 2015. Treatment of chronic diabetic lower extremity ulcers with advanced therapies: A prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative study examining clinical efficacy and cost. *International Wound Journal*, 272-82.

- Zhang, B., Wang, Q., Li, Z. & He, X. N. 2012. Curative effect of red light irradiation treatment for diabetic foot ulcer. *Medical journal of west china*, 24, 1893-1894.
- Zhang, G. P., Wang, Y. P. & Wang, Y. H. 2013. A clinical study of red light phototherapy for the treatment of diabetic foot ulcer. *China practical medicine*, 8, 54-55.
- Zhang, J., Chen, X., Yu, L., Xue, J., Zhu, Z., Wang, C., Tang, T., Feng, Z. & Yao, C. 2019a. The Treatment of Low Leg Nonischemic Ulcers With a Traditional Chinese-Pharmaceutical Medium: A Randomized Controlled Multicenter Clinical Study. *Int J Low Extrem Wounds*, 18, 186-191.
- Zhang, J., Chen, X., Yu, L., Xue, J., Zhu, Z., Wang, C., Tang, T., Feng, Z. & Yao, C. 2019b. The Treatment of Low Leg Nonischemic Ulcers With a Traditional Chinese-Pharmaceutical Medium: A Randomized Controlled Multicenter Clinical Study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 18, 186-191.
- Zhang, J., Guan, M., Xie, C., Luo, X., Zhang, Q. & Xue, Y. 2014. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 273475.
- Zhang, Y. & Xing, S. Z. 2014. Treatment of diabetic foot ulcers using Mepilex Lite Dressings: a pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 122, 227-30.
- Zhang, Z., Zhang, W., Xu, Y. & Liu, D. 2022. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*, 45, 68-78.
- Zhao, D. L., Zhang, C. N., Zhang, X. Y., Yang, X. Y. & Zhao, L. 2005. Phototherapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Chinese journal of physical medicine and rehabilitation*, 27, 589-590.
- Zhou, Y. T., Zhao, X. D., Jiang, J. W., Li, X. S. & Wu, Z. H. 2016. Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *J Invest Surg*, 29, 254-9.
- Zielinski, T. & Lewandowska, M. 2010. Marjolin's ulcer - A malignant lesion arising in chronic wounds and scars. Analysis of 8 cases. *Przegląd Dermatologiczny*, 97, 38-42.
- Zuccarelli, F. 1992. A study to evaluate and compare the performance of a hydrocellular dressing with a hydrocolloid dressing in the treatment of venous leg ulcers. Proceedings of the 2nd European Conference on Advances in Wound Management. *MacMillan Magazines*, 98.
- Zwarenstein, M., Shariff, S., Mittmann, N., Stern, A. & Dainty, K. N. 2017. A large cluster randomized trial of outcome-based pathways to improve home-based wound care. *Trials*, 18, 393.

7 ANHANG

Ergebnisse AMSTAR-Bewertung der Systematischen Übersichtsarbeiten

Review	Amstar-Kriterium															Final Quality
	1	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
(Shaharudin und Aziz, 2016)	Y	N	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	N	Moderate quality review
(Hitchman et al., 2019)	Y	N	Y	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	N/A	N	Moderate quality review
(Game et al., 2016)	Y	N	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	N/A*	N/A*	Y	Y	N/A*	N	Moderate quality review
(Elraiayah et al., 2016)	Y	N	Y	Y	Y	N	PY	Y	Y	Y	N	N	Y	N/A	Y	Low quality review
(Assadian et al., 2019)	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	N	Moderate quality review
(Fitzpatrick et al., 2018)	Y	N	PY	N	Y	N	N	Y	N	N	N	Y	Y	Y	N	Low quality review
(Li et al., 2015b)	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	N	Y	N	Y	Y	N/A	Y	Moderate quality review
(Huang et al., 2020a)	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	N	Y	N/A	Y	Low quality review
(Li et al., 2019)	Y	N	Y	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Moderate quality review
(del Pino-Sedeño et al., 2019)	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Moderate quality review
(Santos et al., 2020b)	Y	PY	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Low quality review
(Alayat et al., 2018)	Y	PY	Y	Y	Y	N	PY	Y	N	N/A*	N/A*	Y	Y	N/A*	Y	Moderate quality review
(Yang et al., 2020)	Y	N	PY	Y	Y	N	N	Y	N	Y	N	Y	Y	N/A	Y	Moderate quality review
(Schuren et al., 2005)	Y	N	PY	N	Y	N	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	N/A	Y	Moderate quality review
(Huang et al., 2021)	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	High quality review
(Ontario Health, 2021)	Y	Y	Y	N	N	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Moderate quality review

Y = Yes; PY = Partial Yes; N = No; N/A = Not applicable
 * No meta-analysis conducted