

Evidenzbasierte Wundversorgung: Wir irren uns empor.

K. Kröger, V. Gerber, A. Schwarzkopf für die Initiative Chronische Wunden e. V.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Knut Kröger
Direktor an der Klinik für Gefäßmedizin
HELIOS Klinikum Krefeld GmbH
Lutherplatz 40 - 47805 Krefeld
Tel.: +49 2151 32 - 1669
Fax: +49 2151 32 - 1906

Email: knut.kroeger@helios-kliniken.de

Chronische Wunden und Wundheilung.

Wundheilung ist ein biologisches Phänomen, das für uns selbstverständlich ist und über das wir normalerweise nicht nachdenken. Große Verletzungen wie die Amputation eines Beines oder die Eröffnung des Bauchraums während einer Operation verheilen innerhalb weniger Wochen ohne unser aktives Zutun. Umso erstaunlicher ist es, dass es chronische Wunden gibt, die nicht heilen. Die Frage, die dann im Vordergrund steht, ist, warum heilt die Wunde nicht. Die bekanntesten Ursachen sind eine Infektion, eine Blutzuckererkrankung, eine arterielle Durchblutungsstörung, eine chronisch venöse Insuffizienz oder eine immunsuppressive Therapie z.B. mit Cortison.

Wundheilung ist ein dynamischer Prozess

Eine frische Operationswunde bei der die Wundränder sauber aneinander haften und die Haut intakt ist braucht eine saubere Wundauflage, die die Wunde vor Einwirkungen von außen schützt. Bei einer chronischen Wunde liegt das Gewebe offen und es tritt Wundflüssigkeit (Exsudat) aus der Wunde. Würde man diese Wunde mit einem trockenen Verband abdecken, können die freiliegenden Zellen nicht wachsen, sondern vertrocknen. Eine chronische Wunde braucht also Flüssigkeit, damit die Zellen überleben und wachsen können. Die Kunst der Wundbehandlung ist neben der Ausschaltung der wundheilungshemmenden Ursachen die Regulierung der Flüssigkeit. Es darf nicht zu viel und nicht zu wenig sein. Ein zu wenig an Flüssigkeit lässt die Zellen vertrocknen und ein zu viel an Flüssigkeit weicht das Gewebe auf. Das Flüssigkeitsmanagement muss den verschiedenen Phasen der Wundheilung angepasst sein. Dabei unterscheidet man drei Phasen der Wundheilung, die theoretisch nacheinander, praktisch aber häufig neben einander ablaufen.

Reinigungsphase: Abgestorbenes Gewebe wird abgestoßen, Exsudat spült dies aus der Wunde und die Grenze zwischen totem Gewebe und noch frischem regenerationsfähigem Gewebe bildet sich heraus.

Granulationsphase: Die Regeneration des Gewebes beginnt und der Defekt wird mit frischem Gewebe aufgefüllt.

Epithelisierung: Die Wunde ist vollständig aufgefüllt und die Bedeckung des frischen Granulationsgewebes mit Epithel erfolgt vom Wundrand aus.

Die Wundheilung ist ein natürlicher Prozess, der in dem Moment beginnt in dem die Verletzung entsteht. Mit der Verletzung werden aus dem verletzten Gewebe Mediatoren freigesetzt, die die Wundheilung initiieren. Sie locken die Blutzellen an, die für die Beseitigung der untergegangenen Zellen notwendig sind. Gleichzeitig regen sie das Zellwachstum und die Bildung von Blutgefäßen an, die benötigt werden, um Sauerstoff und Nährstoffe zur verletzten Stelle zu bringen. Werden diese automatisch ablaufenden Prozesse unterbrochen stoppt die Wundheilung. Da wir bis heute die einzelnen chemischen Abläufe, die zur Wundheilung notwendig sind, nicht synthetisch nachstellen können, können wir auch eine Wunde, die einmal aufgehört hat zuheilen, künstlich nicht wieder anregen den Heilungsprozess wieder aufzunehmen. Früher hat man sich dadurch geholfen, dass man z.B. mit einem Skalpell die Wundränder angeschnitten hat oder mit einem scharfen Löffel (einem chirurgischem Instrument) den Wundgrund aufgerissen hat. Durch diese Schädigung wurden dann erneut in der Wunde die Mediatoren freigesetzt, die die Wundheilung in Gang setzten. Diesen Weg wählt man heute nur noch in Einzelfällen. Im Vordergrund der modernen Wundtherapie stehen die Ausschaltung der wundheilungshemmenden Ursache und die sorgfältige Stimulation der meist noch vorhandenen Restaktivität der Wundheilung.

Wundauflagen

Allem Bemühen zum Trotz, die beste Wundauflage allein führt nicht zum Erfolg, wenn nicht gleichzeitig die Ursachen der Wundheilungshemmung ausgeschaltet werden. Außerdem ist es wichtig eine für den jeweiligen Zustand der Wunde geeignete Wundauflage zu wählen und diese abhängig vom Behandlungserfolg der Wunde anpassen. Es gibt keine Wundauflage, die in allen Phasen der Wundheilung gleich wirksam ist.

Zugelassen werden Wundauflagen nach der Medizinprodukte-Verordnung. Diese legt den Anwendungsbereich fest, fordert eine biologische Sicherheitsprüfung und überprüft die Einhaltung der Allgemeinen Vorschriften zur Durchführung der Konformitätsbewertung. Damit garantiert die Medizinprodukte-Verordnung, dass das Produkt keinen biologischen Schaden anrichtet und in definierter Qualität auf den

Markt kommt. Ein Wirksamkeitsnachweis wird nicht gefordert. Dies ist auch der große Unterschied zu pharmakologischen Zulassungen, die große Studien mit einem Wirknachweis als Zulassungsvoraussetzung fordern.

Mittlerweile hat die Wundheilkunde sich zu einem interessanten Markt entwickelt mit dem man Geld verdienen kann. Viele neue innovative Produkte mit höheren Preisen kommen auf den Markt und versuchen Anteile zu gewinnen und andere zu verdrängen. Hierbei werden Produkteigenschaften beworben, die von den Herstellern auf der Basis der Produktentwicklung als vorteilhaft herausgestellt werden. Der klinische Anwender muss daher heute bei der Vielzahl der Wundauflagen nicht nur den Zustand der Wunde berücksichtigen sondern auch die verschiedenen Produktvorteile abwägen und die anfallenden Kosten begründen. Dieser Bewertungsdruck führt nun zu der Idee, man könnte dem Markt der Wundauflagen mit den Kriterien moderner Evidenz begegnen. Dies kann nicht funktionieren, da die Grundlagen dazu fehlen. Nahezu alle bisherigen Versuche z.B. durch Cochrane-Reviews oder andere Meta-Analysen für eine Form der Wundbehandlung eine Evidenz zu belegen, scheitern daran, dass es keine oder fast keine auswertbaren Studien gibt. In Tab. 1 sind einige entsprechende Bewertungen wiedergegeben. Dort wo es eine gewissen Anzahl von Studien gibt, wie bei der Kompression oder den Hydrokolloiden sind gewisse Aussagen möglich. Bei den anderen Fragen nicht. Diese fehlende Evidenz wird je nach Bedarf von verschiedenen Akteuren im Gesundheitssystem unterschiedlich interpretiert. Anstatt wertfrei festzustellen, dass es keine Datenbasis für eine Evidenz gibt, wie es die Autoren der Reviews tun, wird von anderen die fehlende Datenlage dahingehen interpretiert, dass der Therapieansatz mit der entsprechenden Wundaufgabe nicht funktioniert und diese Wundaufgaben „folgerichtig“ nicht notwendig sind.

Randomisierte kontrollierte Studien

Grundlage einer jeden Evidenz sind randomisierte kontrollierte Studien (RKT). Obwohl der Ruf nach solchen Studie laut ist, muss man sich die Frage der Machbarkeit stellen. Hier sind sowohl Aspekte der Verblindung, der Standardisierung und auch der Endpunkte anzusprechen.

- Eine Verblindung ist bei pharmakologischen Studien durch die Einnahme von gleichartigen Placebos recht einfach möglich. Eine Verblindung bezogen auf Wundauflagen setzt voraus, dass diese rein optisch nicht zu unterscheiden sind. Dies ist nur in seltenen Fällen wirklich gegeben.
- Auch wenn allgemein von Wundheilung gesprochen wird, gibt es Wunden unterschiedlicher Genese. So können venöse Ulzerationen nicht mit arteriellen Wunden oder Druckgeschwüren verglichen werden. Die Art der Wunde und das Ausmaß der Grunderkrankung haben einen großen Einfluss auf die Heilungschance und müssen deshalb in RKT gleich verteilt sein.
- Die Wundheilung ist ein dynamischer Prozess, der verschiedene Phasen durchläuft. Hier ist genau festzulegen, in welchem Wundstadium eine Wunde eingeschlossen werden darf.
- Das Alter eine Wunde hat eine entscheidende Bedeutung für den Heilungsverlauf. Je länger eine Wunde besteht, desto langsamer heilt sie.
- Die Komorbidität ist eine Einflussgröße bzgl. der Wundheilung (Tab. 2). Auch wenn das Ulcus cruris venosum primär venöser Genese ist, heilt es bei Patienten mit einem Diabetes Mellitus oder einem rheumatischen Grundleiden schlechter und umgekehrt eine primär arterielle Wunde wird auch durch eine begleitende chronisch venöse Insuffizienz beeinflusst.
- Als optimaler Endpunkt einer Studie zum Nutzen einer Wundauflage wird die Wundheilung angesehen. Ähnlich den pharmakologischen Studie in denen Endpunkte wie Mortalität oder Herzinfarkt als Endpunkte definiert werden, wäre die Wundheilung ein harter Endpunkt. Wundheilung braucht Zeit und nicht alle Wunden sind schließlich zur Abheilung zu bringen (Abb. 1).
- Die Wundbehandlung ist nicht wie in pharmakologischen Studie durch einfache Einnahme der Studienmedikation durch den Patienten möglich. Die Betreuung durch einen Wundexperten mit einer standardisierten Versorgung ist erforderlich und macht eine enge regionale Anbindung notwendig.
- Der effektive Mehrwert einer Wundauflage bezogen auf die anfallenden Kosten und den Nutzen muss definiert werden. Wann ist eine Wundauflage einer anderen überlegen? Wenn sie 10% der Wunden mehr zu Abheilung bringt, die Behandlung aber länger dauert? Wenn sie die gleiche Anzahl der Wunden zur Abheilung bringt, aber in einer kürzeren Zeit? Wenn sie die doppelte Anzahl der Wunden zur Abheilung bringt, aber das Vierfache kostet?

Alle aufgeführten Aspekte machen die Durchführung randomisierter Studien zu Wundauflagen nicht unmöglich, erfordern jedoch ein Umdenken, um die Voraussetzungen zu schaffen. Ähnlich wie in der Pharmakologie müssen große Fallzahlen rekrutiert werden, um über die Fallzahlen die Randomisierung der Komorbiditäten, Komedikation, sozialem Status und Wundeigenschaften sicher zu stellen.

Fazit

Die Versorgung von Menschen mit chronischen Wunden stellt eine komplexe Aufgabe dar, die nicht mit einzelnen, einfachen medizinischen oder pflegerischen Maßnahmen zu lösen ist. Die Gründe für das Fortbestehen der Wunde sind selten monokausal. Meist liegen langwierige Krankheitsverläufe mit entsprechender Therapiefrustration sowohl auf Seiten der Behandler als auch auf Seiten der Patienten vor. Hier stehen neben der reinen Wundversorgung Beratung und Anleitung der Betroffenen, logistische Aufgaben, Fragen der Verantwortungsübernahme und der Kostenklärung im Vordergrund.

Eine anerkannte Evidenzlage hinsichtlich des Nutzens einzelner Wundauflagen wäre für alle Beteiligten wünschenswert, ist aber im Moment nicht vorhanden. Da die Grundlagen fehlen, ändern daran auch gut gemeinte Ansätze zur Schaffung einer Leitlinie auf S3-Niveau nichts. In einer solchen Leitlinie dürfen nur studienbasierte Ergebnisse berücksichtigt werden. Erneut besteht hier die Gefahr, dass als Resümee der Leitlinie suggeriert wird, dass eine geeignete Wundauflage keinen messbaren Nutzen bringt. Das bessere Resümee wäre, eine evidenzbasierte Bewertung einzelner Wundauflagen ist aktuell nicht möglich.

Wichtiger als der Disput um eine Pseudoevidenz ist die Ausbildung und Erfahrung der Wundexperten. Sie dürfen sich von postulierten Produkteigenschaften nicht blenden und vom Evidenzglauben nicht entmutigen lassen, sondern müssen in der Lage sein, den Nutzen einer Wundauflage für die einzelne Wunde zu erkennen. Es wäre falsch ihnen die Werkzeuge, die sie benötigen, um die Patienten adäquat zu versorgen, nicht zur Verfügung zu stellen. So schreiben auch die Autoren der 2006 publizierten Cochrane-Analyse zu Wundauflagen bei venösen Ulzerationen (Palfreyman et al. 2006) in ihrer Schlussfolgerung: „Die Entscheidungen über die Wundauflagen sollte vor dem Hintergrund der lokalen Kostenstruktur und den

Präferenzen der Praktiker vor Ort bzw. des Patienten erfolgen.“ Alles andere wäre im Moment ein Irrglaube. So bleibt die Erkenntnis, dass in der Wundbehandlung patientenindividuell und manchmal empirisch vorgegangen werden muss.

Literatur

1. Aziz Z, Cullum NA, Flemming K. Electromagnetic therapy for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3:CD002933.
2. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, Harvey K, Minor J, Sassano A, Taylor M, Usher J, Wakely C, Earnshaw JJ, Heather BP, Mitchell DC, Whyman MR, Poskitt KR. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 ;363(9424):1854-9.
3. Briggs M, Nelson EA. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4):CD001177.
4. Fassiadis N, Kapetanakis E, Law N. Etiology of leg ulcers, healing and recurrence rates in octo- and nonagenarians. *Int Angiol.* 2002;21:193-5
5. Heyneman A, Beele H, Vanderwee K, Defloor T. A systematic review of the use of hydrocolloids in the treatment of pressure ulcers. *J Clin Nurs.* 2008;17:1164-73.
6. Jull AB, Rodgers A, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD005083.
7. Nelson EA, Mani R, Thomas K, Vowden K. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD001899.
8. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD000265.
9. O'Meara S, Tierney J, Cullum N, Bland JM, Franks PJ, Mole T, Scriven M. Four layer bandage compared with short stretch bandage for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials with data from individual patients. *BMJ.* 2009;338:b1344.
10. Palfreyman SJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001103.
11. Smith F, Dryburgh N, Donaldson J, Mitchell M. Debridement for surgical wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;5:CD006214.
12. Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD006478.

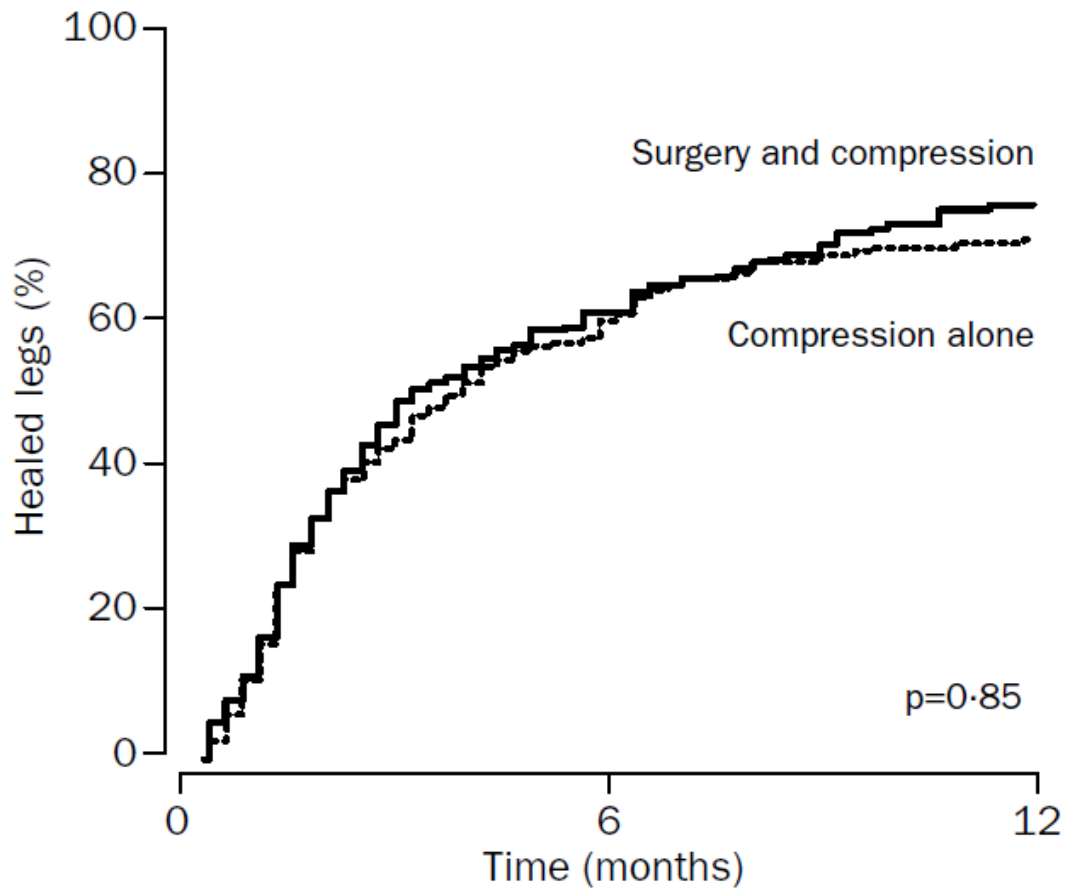
Autor	Thema	Grundlage	Vergleich	Schlussfolgerung
Aziz Z et al. 2011	Electromagnetische Therapie (EMT) bei venösen Ulcera	3 Studien / 94 Patienten	EMT vs. Schein-EMT	Es gibt keine qualitativ hochwertige Evidenz, dass elektromagnetische Therapie die Rate der Heilung des Ulcus cruris erhöht, und weitere Forschung ist notwendig
Nelson et al. 2011	Intermittierende pneumatische Kompression (IPK) bei venösen Ulcera	7 Studien / 367 Patienten	4 Studien IPK + Kompression versus Kompression allein	IPC kann die Heilung im Vergleich zu keiner Kompression erhöhen, aber es ist nicht klar, ob die Heilung steigt, wenn die Behandlung mit Bandagen aufgenommen, oder wenn sie anstelle von Kompressionsverbänden eingesetzt werden
Smith et al. 2011	Medikamentöses Debridement chirurgischer Wunden	5 Studien / 159 Patienten	Sstreptokinase/Streptodornase Dextranomer Kügelchen	Es mangelt an großen, hochwertigen veröffentlichte RCTs zur Bewertung des Debridement per se.
Storm-Versloot MN et al. 2010	Silberhaltige Wundauflagen	26 Studien / 2066 Patienten.	Silber vs. nicht-silberhaltige Wundauflagen	Es gibt keine ausreichenden Beweise, um festzustellen, ob silberhaltige Wundauflagen oder topische Mitteln die Wundheilung fördern oder verhindern Wundinfektion.
Briggs M et al. 2010	Schmerzreduzierende Wundauflagen	2 / 159	Ibuprofen, EMLA	Es gibt keine Beweise, dass Ibuprofen - Wundauflagen am ersten Abend der Anwendung zur Schmerzlinderung führen.
O'Meara et al. 2009	4 Lagenverband bei venösen Ulcera	5 / 797	4 Lagenverband vs. Kurzzugbinden	Venösen Ulzera bei Patienten mit vier Lagenverband behandelt heilen im Durchschnitt schneller als mit dem Kurzzugbinde.
O'Meara et al. 2009	Kompression bei venösen Ulzera	39 Studien	Kompression vs keine Kompression	Kompression erhöht im Vergleich zu keiner Kompression die Ulkusheilung. Mehrkomponenten-Systeme sind effektiver als Einkomponenten-Systeme.
Jull et al. 2008	Honig	19 trials (n=2554)	Honig vs kein Honig	Honig scheint die Heilung bei leichten bis oberflächlich und Verbrennungen zweiten Grades im Vergleich zu manchen herkömmlichen

				Wundauflagen zu verbessern. Honig zusätzlich zur verbessert die Ulkusheilung nicht. Es gibt keine ausreichenden Beweise für die klinische Bedeutung in anderen Bereichen führen.
Heynemann et al. 2008	Hydokolloide bei Druckgeschwüren	29 Studien	Hydokolloide vs. andere	Dieses Review zeigt, dass Hydokolloide der Gaze in der Behandlung von Druckgeschwüren vorzuziehen sind. Weitere Forschung ist notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen
Palfreyman et al. 2006	Wundauflagen bei venösen Ulzera	42	42 RKT: 23 x Hydokolloide, 6 x Schäume, 4 x Alginate, 6 Hydrogele	Die Art der Wundauflagen unter Kompression scheint die Ulkusheilung nicht zu beeinflussen. Für die Mehrheit der Wundauflagen mit Ausnahme der Hydokolloide gab es keine ausreichenden Daten, damit wir klare Schlussfolgerungen. Das Ergebnis der Meta-Analyse zeigt keinen signifikanten Unterschied in Heilungsraten zwischen Hydokolloidverbänden und einfache, schwach haftenden Wundauflagen zusätzlich zur Kompression verwendet.

Tab. 1: Ergebnis einiger aktueller Reviews, die sich mit dem Versuch der Evidenzschaffung in der Wundbehandlung auseinandergesetzt haben.

- Z.n.Thrombose
- Rheumatoide Arthritis
- Diabetes mellitus
- Herzinsuffizienz
- Osteoarthritis des Sprunggelenks
- pAVK
- Lymphödem
- Infektion

Tab. 2. Ätiologie von Ulcera bei 80- und 90jährigen Patienten. Von 101 Patienten mit 119 Ulzera (71 Frauen, 30 Männer) waren nur 64 Ulcera rein venöser Ursache (Fassiadis et al., 2002)



Number at risk		
Surgery and compression	156	50
Compression alone	185	63

Abb. 1: Kaplan-Meier Analyse der Heilungsrate bei venösen Ulzerationen unter Kompression im Vergleich zu Kompression plus Varizenoperation in einer randomisierten prospektiven Studie. Auch nach 12 Monaten sind etwa 25% der Ulzera nicht abgeheilt (Barwell et al., 2004)