



PROMOGRAN Klinische Studie

Dr. Pete Wall
Worldwide Clinical Research Group

Einleitung

Die Problematik des diabetischen Fußulcus und die damit verbundene hohe Morbidität und Mortalität als eine Folge der Fußerkkrankungen bei Patienten mit *Diabetes mellitus* stellt eine große Herausforderung für das öffentlichen Gesundheitswesens dar.^{1, 2, 3, 4} Die meisten Krankenhausaufenthalte von Diabetespatienten sind auf Komplikationen im Bereich der Füße oder der unteren Extremitäten zurückzuführen.⁵ Des weiteren werden 40-70% aller größeren Amputationen der unteren Gliedmaßen, die nicht traumatisch bedingt sind, an Diabetespatienten vorgenommen.^{2, 3, 6} Die daraus resultierende finanzielle Belastung des Gesundheitswesens ist nicht zu unterschätzen. Überdies leiden Patienten mit diabetischen Komplikationen verstärkt unter Depressionen und verminderter Lebensqualität.^{7, 8, 9} Die Belastung von Patienten und Pflegepersonal erstreckt sich aufgrund der erforderlichen Lebensumstellungen auch auf den sozialen, psychologischen, physischen und finanziellen Bereich.

In den USA leiden 15,7 Millionen Menschen an Diabetes, das entspricht 5,9% der Bevölkerung. Die finanziellen Folgen der Krankheit belaufen sich in den USA auf die gigantische Summe von jährlich 98 Milliarden US-Dollar. Im Jahre 1997 wurden für die Behandlung von Diabetespatienten insgesamt 77,7 Milliarden US-Dollar aufgewendet, die Behandlungskosten für nicht auf Diabetes zurückzuführende Erkrankungen mit eingerechnet. Die Pro-Kopf-Behandlungskosten betragen für Diabetespatienten 10.071 US-Dollar im Vergleich zu 2.699 US-Dollar für Patienten ohne Diabetes. Eine Studie aus dem Jahre 1998 belegt, dass die gesamten Kosten für die Behandlung eines Ulcus der unteren Extremitäten bei Personen im arbeitsfähigen Alter (18 – 64 Jahre) 4.595 US-Dollar pro Ulcusfall betragen.¹⁰ Neuere Studien besagen, dass die Gesamtkosten für die Behandlung eines diabetischen Fußulcus zwischen 10.000 und beinahe 60.000 US-Dollar liegen, abhängig vom Ausmaß des Ulcus und vom Behandlungserfolg.^{11, 12, 13+}

Die Ursachen diabetischer Ulcera sind komplex. Die Pathophysiologie des Ulcus ist größtenteils auf das Krankheitsbild Diabetes zurückzuführen. *Diabetes mellitus* ist eine metabolische Störung mit dem Kennzeichen der Hyperglykämie aufgrund mangelnder Insulinsekretion oder herabgesetzter Insulintätigkeit.¹⁴ Zu den häufig auftretenden Komplikationen gehören Neuropathien und Angiopathien, die zusammen zur Ulcusbildung und zu Wundheilungsstörungen bei Diabetespatienten führen können.^{3, 15} Die daraus resultierende, mit Ischämie verbundene Gefühllosigkeit der Extremitäten und die wiederholten Traumata und/oder Belastungen, die vom Patienten unbemerkt eintreten, spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Ulcera.

Die Behandlung des Fußulcus ist ebenfalls komplex, da selbst bei korrektem Verfahren die Wunden nicht immer erwartungsgemäß heilen. Wird doch ein Wundverschluss erreicht, so ist es oft schwierig, diesen dauerhaft zu erhalten. Es ist dringend erforderlich, medizinische Präventivmaßnahmen gegen die Bildung von Ulcera und daraus resultierende Amputationen zu ergreifen, um die Behandlungskosten zu senken und die Lebensqualität von Diabetespatienten zu verbessern. Die American Diabetic Association (ADA) hat eine umfangreiche Liste mit klinischen Praxisempfehlungen für Diabetespatienten erstellt.¹⁶ Im April 1999 veranlasste die ADA eine Konferenz, deren erklärtes Ziel es war, eine Grundsatzerklärung zur Wundbehandlung diabetischer Fußulcera zu erstellen. Zuvor hatte die ADA einen technischen Report und einen Lagebericht mit dem Thema der präventiven Fußbehandlung bei Diabetikern veröffentlicht.^{17, 18} Diese Publikationen hatten jedoch nicht die Behandlung dia-

betischer Fußkrankungen zum Thema. Die neue Grundsatzklärung ist gezielt an Ärzte gerichtet, die mit Fußwunden bei Diabetespatienten umgehen müssen.¹⁹

Für die Behandlung diabetischer Fußulcera sind verschiedene Methoden empfohlen worden, die die mechanische Belastung des Fußes verringern. Dazu gehören Bettruhe, Krücken, Gehverbände, Gehschienen, vorgefertigte Gehhilfen und Schienen, Patellarsehnenstützen, Schaumstoffpolster, offene Sandalen und Gesundheitsschuhe.¹⁴ Die Behandlung von Wunden mit Granulationsgewebe fand bisher auch durch die lokale Anwendung feuchter oder trockener Gaze statt.²⁰

Die Entwicklung neuartiger Wundauflagen wird möglicherweise die Wundpflege revolutionieren. Diese modernen Verbände werden biologische Moleküle, beispielsweise Wachstumsfaktoren, so beeinflussen, dass die Wundheilung möglicherweise gefördert wird. Zur Zeit werden Verbundmaterialien aus Kollagen und oxidiertes regeneriertes Cellulose (ORC) auf derartige Eigenschaften geprüft.

Kollagen ist ein zu den Gerüstproteinen gehörender Hauptbestandteil des Bindegewebes. Die Erkenntnisse über die biochemischen Aspekte des Kollagens und seine Rolle bei der Wundheilung wachsen beständig.^{21, 22} Die klinischen Anwendungen von Kollagen sind das Objekt immer zahlreicherer Studien. Diese Studien haben bereits gezeigt, dass gereinigte, lyophilisierte Schwämme aus nativem Rindersehnenkollagen als mechanische Unterstützung und als Stimulans für die Migration von Fibroblasten dienen können und dass sie die metabolische Aktivität des Granulationsgewebes und massiv gebundenen Fibronektins verstärken.^{23, 24}

Der Verband UK-97-0005 ist eine neuartige Wundauflage mit einer Kombination aus Kollagen und ORC in einem Verhältnis von etwa 55:45 (Kollagen:ORC). Das Verbundmaterial verfügt über eine Kombination der Wundheilungseigenschaften der einzelnen Bestandteile. In-vitro- und Ex-vivo-Studien an Flüssigkeiten chronischer Wunden von Menschen haben einen möglichen Wirkmechanismus von UK-97-0005 aufgezeigt. Diese Arbeiten weisen darauf hin, dass die Behandlung mit UK-97-0005 die Proteaseaktivität der Flüssigkeit chronischer Wunden reduziert und vor einem Abbau der Wachstumsfaktoren schützt.³⁹

Die in diesem Bericht beschriebene klinische Studie war eine Vergleichsprüfung des Verbandes UK-97-0005 mit feuchter Kochsalzgaze als Vergleichspräparat bei der Therapie diabetischer Fußulcera.

Zielsetzungen der Studie

Die primäre Zielsetzung bestand darin, das Verhältnis der Heilungsrate diabetischer Fußulcera in einem Zeitraum von 12 Wochen im Vergleich zwischen dem Verband UK-97-0005 und der von der ADA empfohlenen Standardtherapie (mit feuchter Kochsalzgaze) zu bewerten.

Sekundäre Zielsetzungen waren:

- Der Vergleich der Unbedenklichkeit zwischen den beiden Behandlungsformen.
- Der Vergleich der Wundflächenverkleinerungsrate zwischen den beiden Behandlungsformen.
- Der Vergleich der Heilungsdauer zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

- Der Vergleich der Materialeigenschaften (wozu auch die Einfachheit der *Anwendung und Entfernung und die Aufrechterhaltung eines feuchten Wundbettes* gehörten) zwischen den beiden Behandlungsformen.
- Der Vergleich der Häufigkeit des Verbandwechsels zwischen den beiden Behandlungsformen.
- Der Vergleich der Gesamteinschätzung von Patienten und Ärzten zwischen den beiden Behandlungsformen.

Primäre Variable war das Verhältnis der Wundheilungen nach Ablauf der 12-wöchigen Behandlungsdauer. Für die Studie wurde die vollständige Wundheilung als 100%ige Epithelisierung der Wundfläche und das Fehlen von Wundexsudat definiert.

Sekundäre Variablen waren:

- Das Auftreten unerwünschter Ereignisse.
- Die prozentuale Wundflächenverkleinerung im Behandlungszeitraum.
- Die Dauer des Heilungsprozesses (*in Wochen*).
- Die Bewertung der Parameter der Verbands-eigenschaften (*wozu auch die Einfachheit der Anwendung und Entfernung und die Exsudateindämmung gehörten*).
- Die Häufigkeit der Verbandwechsel.
- Die Bewertungen der Patienten und Ärzte in Bezug auf die Gesamteigenschaften des Materials.

Studienkonzept

Es handelte es sich um eine multizentrische, prospektive, parallele, randomisierte Open-Label-Studie von etwa 12 Wochen Dauer. Geprüft und verglichen wurde die Wirksamkeit des Verbandes UK-97-0005 im Gegensatz zu feuchter Kochsalzgaze bei der Heilung diabetischer Fußulcera. Die Unbedenklichkeit, die Dauer der Wundheilung, die Häufigkeit des Verbandwechsels und die Handhabungseigenschaften des Verbandes UK-97-0005 wurden ebenfalls im Vergleich zu feuchter Kochsalzgaze bewertet.

Für die Teilnahme an der Studie waren Patienten mit diabetischem Fußulcus geeignet. Die Ulcera mussten eine Fläche von $\geq 1\text{cm}^2$ aufweisen. Bei Patienten mit multiplen Ulcera wurde das größte Ulcus (größte Länge x größte Breite) als zu prüfende Wunde ausgewählt. Ein Débridement fand nur in Form einer chirurgischen, scharfen Wundexzision statt.

Die Follow-Up-Phase dauerte für alle Patienten maximal 12 Wochen, wobei dieser Zeitraum verkürzt wurde, wenn eine Heilung eintrat oder ein Patient die Studie abbrach. Auf der Grundlage früherer klinischer Studien mit der gleichen Wundpopulation wurde die Dauer von 12 Wochen gewählt, um einen ausreichenden Zeitraum für maximale Wundheilung zu gewährleisten.^{25, 26, 27, 28, 29} Aufgrund der äußeren Merkmale der in der Studie verwendeten Verbände war es nicht möglich, die jeweilige Behandlungsform für die Ärzte oder Patienten unkenntlich zu machen. Der statistische Analyseplan wurde genehmigt und das gesamte Datenmanagement wurde abgeschlossen, bevor den mit der Datenanalyse beauftragten Statistikern die Zuordnungen bekannt gemacht wurden.

Die Patienten wurden entsprechend der Wundgröße stratifiziert ($\geq 1\text{cm}^2$, $\geq 10\text{cm}^2$), randomisiert und im Verhältnis 1:1 mit dem Verband UK-97-0005 oder feuchter Kochsalzgaze behandelt. Die Patienten mit UK-97-0005 erhielten einen Sekundärverband aus Gaze, dem an-

schmiegsamen Verband SOF-KLING* und Tape. Bei den Patienten mit feuchter Kochsalzgaze wurde der Primärverband, der mit Kochsalzlösung feucht gehalten wurde, mit einem Sekundärverband aus Gaze, dem anschmiegsamen Verband SOF-KLING und Tape bedeckt. Feuchte Kochsalzgaze wurde als Vergleichsanwendung ausgewählt, weil dies zum Zeitpunkt der Studie die von der ADA empfohlene klinische Standardbehandlung für diabetische Fußulcera war.

Vor der Behandlungszuordnung wurde eine vollständige Beurteilung des Patienten und der Wunde vorgenommen. Die Wunde wurde beim letzten Besuch des Patienten nach 12 Wochen erneut vollständig beurteilt. Falls der Arzt den Verband nicht mehr für angemessen hielt, die Wunde verheilt war oder der Patient die Studie abbrach, fand diese Untersuchung früher statt. Beim ersten Besuch wurde an jeder Wunde eine Acetatmessung vorgenommen und die Wundtiefe aufgezeichnet. Alle Wunden wurden vor und nach dem scharfen, chirurgischen Débridement fotografiert. Alle Verbandswechsel, die während der Teilnahme des Patienten an der Studie vorgenommen wurden, wurden aufgezeichnet. Bei jedem Klinikbesuch fand eine Beurteilung des Zustands der Wunde und der angrenzenden Haut statt. Dabei wurden die folgenden Faktoren bewertet: Vorhandensein/Fehlen einer Infektion; Zustand der Wunde seit dem letzten Besuch; Zustand der Wunde nach Reinigung/Débridement; prozentuale Granulationsfläche der Wundenbasis; Vorhandensein von neuem Epithelgewebe. Die an die Wunde grenzende Haut wurde auf Erytheme, Indurationen, Mazerationen, Ödem- und Kallusbildung und Keratose geprüft. Zu den weiteren Daten, die bei jedem Besuch erfasst wurden, gehörte die Beurteilung der Patienten-Compliance im Hinblick auf die Verwendung des Verbandes und des Schuhwerks/der entlastenden Hilfen, die Fotografie und die Aufzeichnung der Wunde und die Beurteilung des Schuhwerks. Bei Beendigung der Studienteilnahme gaben sowohl Arzt als auch Patient eine subjektive Beurteilung des Verbandes ab. Die Beurteilungen der Patienten umfassten die Einfachheit der Anwendung und Entfernung des Verbandes, den mit dem derzeitigen Verband erzielten Heilungsfortschritt und die Gesamtleistung des Verbandes. Die Ärzte beurteilten die Anpassungsfähigkeit/Anschmiegsamkeit an die Wundfläche/den Hohlraum, die Einfachheit der Anwendung und Entfernung, die Aufrechterhaltung eines feuchten Wundbettes, in welchem Grad der Verband die Wundheilungserwartung erfüllte, die Zufriedenheit der Patienten mit dem Verband, die Wahrscheinlichkeit der erneuten Verwendung des Verbandes und die Wahrscheinlichkeit der Empfehlung des Verbandes für die Behandlung diabetischer Ulcera.

Auswahl der Patienten/Studienteilnehmer

Folgende Einschlusskriterien bestanden für die Studie:

- Der Teilnehmer war 18 Jahre alt oder älter.
- Der Teilnehmer litt an einem diabetischen Fußulcus, der seit mindestens 30 Tagen bestand.
- Der Teilnehmer wies einen diabetischen Fußulcus des Grades I-II nach Wagner auf.
- Der Teilnehmer wies einen diabetischen Fußulcus mit einer Fläche von mindestens 1 cm² (*größte Länge x größte Breite*) auf.
- Die oszillometrische Messung des Gliedes mit der Zielwunde betrug ≥ 1 Einheit.
- Die Zielwunde des Teilnehmers wurde vor der Studienaufnahme von nekrotischem/nicht regenerationsfähigem Gewebe gesäubert
- Der Teilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter unterzeichnete vor der Studienaufnahme die formelle Einwilligungserklärung.

* Warenzeichen

Patienten, die eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufwiesen, wurden nicht zur Teilnahme an der Studie zugelassen:

- Die Zielwunde wies klinische Zeichen einer Infektion auf.
- Die Zielwunde reichte bis zum Knochen.
- Die Patientin war eine Frau im gebärfähigen Alter, praktizierte keine Empfängnisverhütung und/oder war schwanger (*Feststellung durch HCG-Nachweis*) oder befand sich in der Laktationsperiode.
- Der Patient litt gleichzeitig unter einer Erkrankung oder Beschwerden, die zu einer Beeinträchtigung der Wundheilung hätten führen können (z.B. Karzinom, Vaskulitis, Bindegewebserkrankung, Störungen des Immunsystems).
- Dem Patienten konnte Alkohol- oder Drogenmissbrauch bescheinigt werden.
- Der Patient erhielt Dialyse-Behandlungen.
- Der Patient hatte innerhalb einer Frist von 30 Tagen vor Beginn der Studienteilnahme Kortikosteroide oder Immunsuppressiva eingenommen oder sich einer Strahlentherapie oder Chemotherapie unterzogen, deren Dosis die Wundheilung hätte beeinträchtigen können.
- Der Patient wurde innerhalb einer Frist von 30 Tagen vor Beginn der Studienteilnahme mit einem Produkt oder Arzneimittel in der Erprobungsphase im Rahmen des IDE (Investigational Device Exemption)- oder des IND (Investigational New Drug)-Verfahrens behandelt.
- Der Patient litt unter einer bekannten Unverträglichkeit eines der Verbandsbestandteile.
- Der Patient war bei ambulanter Behandlung nicht bereit oder in der Lage, sich das entsprechende Schuhwerk/die entlastenden Hilfen anpassen zu lassen.
- Der Patient war für mangelnde Compliance bekannt oder es war als unwahrscheinlich zu erachten, dass er die Studie beendete.
- Der Patient litt unter multiplen diabetischen Ulcera am selben Fuß.

Methodik und Verfahrensweise

Der Prüfplan der Studie und die formelle Einwilligungserklärung wurden von den für die jeweiligen Prüforter zuständigen IRBs geprüft und genehmigt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und deren Zusatzerlassen, den staatlichen GPC-Richtlinien und den Standardarbeitsanweisungen von Johnson & Johnson Medical (JJM) durchgeführt.

Vor der Aufnahme in die Studie wurde von allen Patienten/Teilnehmern oder deren gesetzlichen Vertretern die schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt. Bei der Überprüfung wurden außerdem die folgenden Werte aufgezeichnet:

- CHEM 12-Albumin (g/dl), Glukose (mg/dl), Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) (mg/dl), Kreatinin (mg/dl), AST (U), ALT (U), HgbA_{1c} und HCG (*bei Frauen im gebärfähigen Alter*).
- Am Glied mit der Zielwunde wurde eine oszillometrische Messung vorgenommen.

Beim ersten Besuch wurden die Initialen des Patienten, das Geburtsdatum, Rasse und Geschlecht aufgezeichnet, des weiteren Angaben darüber, ob der Teilnehmer aus einem Krankenhaus, einem Pflegeheim, einer ambulanten Klinik oder einer anderen Einrichtung kam. Die komplette Krankengeschichte und eine Beurteilung des Patienten wurde aufgenommen und festgehalten. Auch die Medikation und die Anwendungsgründe wurden notiert. Des

weiteren wurden Aufzeichnungen über den diabetischen Status des Patienten, die angewandte Therapie, Dauer und Typ des Diabetes gemacht, sowie über den aktuellen Aktivitätsstatus, die Gehfähigkeit und vorgenommene Amputationen.

Die Zielwunde wurde fotografiert und hinsichtlich der größten Tiefe vermessen. Maßgeblich für die Zuordnung des Patienten zur jeweiligen Stratifikationsgruppe war die Bestimmung der Wundfläche (größte Länge x größte Breite). Einheitliche Messungsetiketten, die mit dem Datum, den Initialen des Patienten und der Studiennummer gekennzeichnet waren, wurden vor dem Fotografieren neben die Wunde gelegt. Mit Hilfe eines Wundläsionsacetats und eines schwarzen Markierstiftes mit feiner Spitze wurde der Umfang der Wunde gekennzeichnet. Die bisher verwendeten Verbände und Angaben über etwaige Entlastungs- und Stützmaßnahmen wurden aufgezeichnet.

Die folgenden Untersuchungen der Zielwunde wurden vorgenommen: Vor der Reinigung und/oder dem Débridement auf lokale Infektionen; nach der Reinigung und/oder dem Débridement auf Verbesserung, Stabilität, Verschlechterung; auf Vorhandensein oder Fehlen von Gewebehohlräumen oder Fisteln; auf Vorhandensein oder Fehlen von frei liegenden Knochen; auf Vorhandensein (wenig, mäßig, viel) oder Fehlen von Exsudat; auf Vorhandensein von nekrotischem Gewebe in %; auf Vorhandensein von nekrotischem, hartem Schorf in %; auf Vorhandensein von Granulationsgewebe in %; auf Vorhandensein von anderem Gewebe in %; auf Vorhandensein oder Fehlen von epithelisiertem Gewebe; auf den Status der angrenzenden Haut (intakt, Erytheme, Indurationen, Mazerationen, Ödeme, Kallusbildung/Keratose oder anderes). Die Wunde wurde nach der Reinigung/dem Débridement erneut fotografiert.

Im Anschluss an die Vermessung der Wunden wurden die Verbände UK-97-0005 und feuchte Kochsalzgaze gemäß den zuvor festgelegten Randomisierungsschemata für Wunden mit einer Fläche von $<10\text{cm}^2$ und $\geq 10\text{cm}^2$ den Patienten zugeordnet. Die Zuordnungsdetails der Verbände wurden auf besondere Karten gedruckt, wobei die jeweilige Behandlungsform von einer undurchsichtigen Klebefolie abgedeckt wurde, die der Prüfer abkratzte, um die Verbandszuordnung zu ermitteln. Bei allen Verbandswechseln fand das folgende Verfahren Anwendung:

Bei entsprechender Indikation wurden während dieser Studie nur scharfe/chirurgische Débridements vorgenommen. Im Anschluss an eine Exzision wurde die Wunde gereinigt und mit Kochsalzlösung ausgespült, soweit erforderlich. Das angrenzende Gewebe wurde sorgfältig getrocknet, um Gewebeschädigungen zu vermeiden.

Nach der Reinigung der Wunde wurden die Verbände wie folgt angebracht:

UK-97-0005-Gruppe: Sofern möglich, wurde der UK-97-0005 Verband auf Wunden-größe zugeschnitten und als Primärverband angelegt. Dieser wurde dann mit Gaze, dem anschmiegsamen Verband SOF-KLING und Tape als Sekundärverband abgedeckt.

Kochsalzgaze-Gruppe: Mit Kochsalzlösung getränkte Gaze wurde als Primärverband über die Wunde gelegt und mit Gaze, dem anschmiegsamen Verband SOF-KLING und Tape abgedeckt. Der Verband wurde mit Kochsalzlösung feucht gehalten.

Die Entfernung der Verbände (*bei beiden Behandlungsgruppen*) fand wie folgt statt:

Der Sekundärverband wurde vorsichtig abgenommen. Eventuell noch vorhandene Reste des Primär-/Testverbandes wurde behutsam angehoben und entfernt. Die Wunde wurde vorsichtig mit normaler Kochsalzlösung ausgespült, um am Grund der Wunde

haftende Reste des Primär-/Testverbandes zu entfernen (*soweit vorhanden*). Überschüssige Kochsalzlösung wurde mit trockener Gaze abgetupft.

Der Zeitpunkt der Verbandswechsel wurde gemäß den Erfordernissen der *Good Clinical Practice* bestimmt (z.B. *bei starker Exsudation, Verunreinigung, Wundbehandlung, Untersuchung der Wunde, trockenem Primärverband bei Gaze, wenn der Patient ein Bad genommen hatte, etc.*) Der Patient und/oder Behandler erhielten Anweisungen zum Verbandswechsel. Es wurden außerdem schriftliche Informationen ausgegeben, die die Vorgehensweise bei Verbandswechseln zwischen den einzelnen Klinikbesuchen erläuterten. Den Patienten/Pflegepersonen wurde eine Tagebuchkarte ausgehändigt, auf der sie die Anzahl der Verbandswechsel zwischen den einzelnen Klinikbesuchen eintragen mussten, und die Patienten/Pflegepersonen erhielten Anweisungen zum Ausfüllen dieser Karten.

Die Follow-Up-Bewertungen fanden in einem wöchentlichen Rhythmus statt. Bei jedem Klinikbesuch überprüfte und notierte der Prüfer den Zustand des Primärverbandes und der Wunde; die Compliance in Hinsicht auf die Anwendung und das Wechseln des Verbandes, das Schuhwerk/die Entlastungshilfen; nachgewiesene Änderungen der Medikation; Vorhandensein/Fehlen von unerwünschten Ereignissen (UEs) und die Anzahl der Verbandswechsel seit dem letzten Klinikbesuch. Nach dem Entfernen des Primärverbandes und/oder dem Ausspülen/Reinigen der Wunde wurde die Wunde fotografiert und, wie zuvor beschrieben, vermessen. Überprüft wurde des weiteren: Der Zustand der Wunde (geheilt, verbessert, stabil/unverändert, verschlechtert); Vorhandensein oder Fehlen eines Infektionsverdachts; etwaige Verunreinigungen der Wunde; Vorhandensein/Fehlen von Gewebehohlräumen/Fisteln; Granulation der Wundbasis; Vorhandensein/Fehlen von neuem Epithelgewebe und der Zustand der angrenzenden Haut. Das Schuhwerk des Patienten wurden außerdem auf korrekten Sitz überprüft.

Beim letzten Klinikbesuch (in der zwölften Studienwoche oder früher, falls der Patient die Studie abbrach oder geheilt war) wurde vom Prüfer ein Abschlussformular ausgefüllt. In diesem Formular wurden Angaben über die Teilnahmebeendigung des Patienten gemacht (bei einem vorzeitigen Studienabbruch wurden auch die Gründe festgehalten). Zusätzlich füllte der Patient einen Fragebogen aus, der der Bewertung des Primärverbandes diente (Einfachheit der Entfernung und Anwendung, Heilungsfortschritt, Gesamtleistung). Der Prüfer nahm ebenfalls eine Bewertung des Verbandes vor (Anpassungsfähigkeit / Anschmiegsamkeit an die Wundfläche/-hohlung, Einfachheit der Entfernung und Anwendung, Aufrechterhaltung eines feuchten Wundbettes). Der Prüfer erstellte außerdem eine Bewertung der folgenden Kriterien: Grad der erzielten Heilung mit dem Verband; Zufriedenheit des Patienten mit dem Verband; Wahrscheinlichkeit der erneuten Anwendung des Verbandes; Wahrscheinlichkeit der Empfehlung des Verbandes für die Behandlung diabetischer Fußulcera. Für die Messung des Wertes HgbA_{1c} wurde eine Blutprobe entnommen, um eine Bewertung des Diabetesmanagement des Patienten während seiner Teilnahme an der Studie zu ermöglichen.

Resultate und Erörterung

Nach der Eingabe der Daten wurden in einer Microsoft ACCESS 97 Datenbank Prüf-/Validierungsprogramme durchgeführt. Die statistische Auswertung fand mit dem SAS System, Version 6.12 statt.

Insgesamt nahmen 276 Patienten an der Studie teil, die randomisiert wurden und entweder eine Behandlung mit Gaze oder mit UK-97-0005 erhielten. Nach Beendigung des Aufnah-

meverfahrens befanden sich in jeder der beiden Gruppen 138 Patienten, dies entsprach der der Auswertung zugrundeliegenden ITT-Population. Allen Patienten wurde die randomisierte Behandlungsform zuteil. Das Prüfzentrum mit der geringsten Patientenanzahl betreute 5 (1,8%) Patienten im Vergleich zu 49 (17,8%) Patienten im Zentrum mit der größten Anzahl. 188 Patienten beendeten die Studie plangemäß, von denen bei 98 keine Heilung eintrat.

Studienpopulation

Die Mehrzahl der teilnehmenden Patienten (73,6%) waren männliche Weiße, wobei der Anteil der männlichen Patienten in der Gaze-Gruppe geringfügig höher war (78,3%) als in der UK-97-0005-Gruppe (68,8%). Die weitaus meisten Patienten befanden sich in ambulanter Behandlung (94,2%). Die prozentualen Anteile hinsichtlich Alter und Geschlecht der Patienten stellt sich im Vergleich zu ähnlichen Studien vorteilhaft dar.^{29, 31, 32, 33}

Der Verlauf der Diabeteserkrankung und das Management war in beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich. Die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug in der UK-97-0005-Gruppe 14,3 Jahre und in der Gaze-Gruppe 16,4 Jahre. In der Gaze-Gruppe erhielt eine geringfügig höhere Anzahl von Patienten Insulin, und zwar 68,1% gegenüber 61,6% in der UK-97-0005-Gruppe. Die Anzahl der Patienten mit vorausgegangenen Amputationen (auch des Gliedes mit der Zielwunde) war in beiden Gruppen annähernd gleich groß. Die Patienten mit vorausgegangenen Amputationen machten annähernd 40% der Studienpopulation aus, wobei bei etwa einem Drittel der Studienpopulation bereits eine Amputation des Gliedes mit der Zielwunde durchgeführt worden war.

Die Ausgangslaborparameter wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf, allerdings bestanden Unterschiede zwischen den Prüfzentren hinsichtlich der Albumin- und HgbA_{1c} - Werte, was darauf schließen ließ, dass der Gesundheitszustand der Patienten in einigen Zentren schlechter war als in anderen und das Diabetesmanagement von diesen Patienten nicht mit der wünschenswerten Compliance durchgeführt wurde. In der Gaze-Gruppe befand sich eine geringere Anzahl von Patienten mit normalen Blut-Harnstoff-Werten als in der UK-97-0005 - Gruppe, wo die Werte niedriger waren. In der UK-97-0005 - Gruppe befanden sich weniger Patienten mit einem HgbA_{1c} - Wert im physiologischen Bereich, und zwar 9,4% gegenüber 15,9% in der Gaze-Gruppe. Bei allen Auswertungen wurde eine Angleichung der signifikanten Unterschiede vorgenommen, die in den einzelnen Zentren bei verschiedenen Ausgangsparametern festgestellt worden waren.

In der UK-97-0005 - Gruppe befanden sich zu Beginn der Studie doppelt so viele Patienten mit sich verschlechternden Wunden wie in der Gaze-Gruppe. Etwa die Hälfte der teilnehmenden Patienten wies Wunden mit leichter Exsudation auf und bei einem Drittel der Teilnehmer fanden sich keine Wundexsudate.

Débridement

Ein sorgfältiger Débridement ist für die Wundheilung von entscheidender Bedeutung und in multizentrischen Studien ist die einheitliche Durchführung dieser Behandlung in allen Studienzentren wesentlich für die Sicherstellung unbeeinflusster Heilungsraten. Durch frühere Studien, die durch höhere Heilungsraten in Verbindung mit häufigeren und umfassenderen Débridements gekennzeichnet waren, wurden bereits Abweichungen der Heilungsraten in Zusammenhang mit in unterschiedlichem Ausmaß vorgenommenen Débridements aufgezeigt.³⁴ Aus diesem Grund wurde auf diesen Punkt beim Prüfermeeting besonderes Augenmerk gerichtet. Während des gesamten Studienverlaufs wurde sichergestellt, dass an den Zielwunden nur chirurgisches, scharfes Débridement angewendet wurde und dass die Vorgehensweise in allen Zentren identisch war.

Bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer, wobei die Anzahl der Patienten in beiden Gruppen gleich groß war, wurde die Wunde zu Beginn der Studie exzisiert, 135/138 (97,8%, UK-97-

0005) und 133/138 (96,4%, Gaze). Bei der Mehrzahl der Patienten wurde bei den meisten wöchentlichen Besuchen ein Débridement vorgenommen. Nur 3 Patienten in jeder Gruppe erhielten während der Studienteilnahme keine Wundbehandlung in Form eines Débridements.

Datenauswertung

Nach Ablauf des 12-wöchigen Behandlungszeitraums waren in der UK-97-0005 – Gruppe mehr Patienten mit einem vollständigen Wundverschluss (51/138, 37%) als in der Gaze-Gruppe (39/138, 28,3%). Das bedeutet einen relativen Unterschied von 30,7% mehr geheilten Patienten in der UK-97-0005 - Gruppe. Die unterschiedliche Heilungsrate der beiden Behandlungen (8,7%) ist statistisch nicht signifikant. Es bestanden signifikante Interaktionen zwischen den Zentren, Behandlung und AST, Behandlung und Kreatinin und Behandlung und Ulcusdauer, was auf einen uneinheitlichen Heilungsverlauf in Bezug auf die einzelnen Zentren hinweist.

Der unterschiedliche Heilungsverlauf bei den Behandlungsarten war in der Gruppe mit Wunden von <6 Monaten Dauer am größten. In dieser Gruppe fanden Wundheilungen bei 43/95 Patienten (45,3%) der UK-97-0005 – Gruppe statt im Vergleich zu 29/89 (32,6%) der Gaze-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,056$), da der Behandlungserfolg signifikant mit den Albuminwerten und der Dauer des Diabetes verbunden war, d.h. der Anteil der Wundheilungen in der UK-97-0005 – Gruppe war im Vergleich zur Gaze-Gruppe auf den Kovarianzebenen nicht konsistent. In der Gruppe mit Wunden von ≥ 6 Monaten Dauer wiesen mehr Patienten der Gaze-Gruppe eine Heilung auf: (10/49, 20,4%) cf. die UK-97-0005 – Gruppe: 8/43 (18,6%).

In der UK-97-0005 – Gruppe wiesen Patienten mit Ulcera vom Grad I nach Wagner mehr Heilungen auf als in der Gaze-Gruppe (44,6% gegenüber 31,7%). In der UK-97-0005 – Gruppe befanden sich auch mehr Patienten mit geheilten Ulcera vom Grad II nach Wagner, jedoch war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen geringer: Eine Heilungsrate von 32,9% in der UK-97-0005 – Gruppe im Vergleich zu 25,3% in der Gaze-Gruppe.

Der Anteil der geheilten Wunden war in der PP-Population kleiner als in der ITT-Gruppe, allerdings war der Unterschied gering. Nach Ablauf des 12-wöchigen Behandlungszeitraums betrug die Anzahl der Patienten mit vollständiger Wundheilung in der UK-97-0005 – Gruppe 45/125 (36%) und in der Gaze-Gruppe 38/127 (29,9%). Die signifikante Interaktion von Kreatinin und Dauer des Ulcus bestand auch bei dieser Population, außerdem wurde die Heilung wesentlich von der Dauer der Diabeteserkrankung der einzelnen Patienten beeinflusst.

Während der gesamten Behandlungsperiode war die durchschnittliche Wundflächenverkleinerung in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 64,5% in der UK-97-0005 – Gruppe und 63,8% in der Gaze-Gruppe. Die Wirksamkeit der Behandlungen war hinsichtlich Dauer und Management des Diabetes inkonsistent.

Die durchschnittliche Dauer der vollständigen Wundheilung war bei den Gaze-Patienten kürzer als bei den mit UK-97-00005 behandelten Patienten: 5,8 Wochen (SE 0,4) gegenüber 7,0 Wochen (SE 0,4).

Die durchschnittliche Anzahl der Verbandswechsel war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (UK-97-0005: 10,1 pro Woche und Patient; Gaze: 11,2 pro Woche und Patient), aber zwischen den einzelnen Zentren gab es signifikante Abweichungen ($p=0,026$). Die durchschnittliche Anzahl der Verbandswechsel pro Woche blieb in beiden Behandlungsgruppen während des gesamten Studienzeitraums konstant. In der UK-97-0005 – Gruppe wechselten die männlichen und weiblichen Patienten die Verbände mit ähnlicher Häufigkeit. Die Anzahl der Verbandswechsel war ebenfalls in Hinsicht auf den ambulanten Status der Patienten vergleichbar.

Die Austrocknung des Verbandes, die bei fast der Hälfte der Gaze-Patienten in der neunten Studienwoche auftrat, kann die Aufrechterhaltung eines feuchten Wundbettes und somit den Heilungsprozess beeinträchtigen. Das Auswechseln eines ausgetrockneten Verbandes kann schwierig, schmerzhaft und potenziell traumatisch für das Wundbett sein. Dieser Nachteil des Gazeverbandes wird in der besseren Bewertung (hinsichtlich der einfachen Entfernung) des Verbandes UK-97-0005 ausgedrückt, die sowohl von Patienten als auch von Ärzten vorgenommen wurde und kann als klinisch relevanter Nachweis für die Bevorzugung des Verbandes UK-97-0005 erachtet werden.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer wies Fortschritte bei der Wundheilung auf, wobei die Heilungsrate in den beiden Gruppen vergleichbar war. In der UK-97-0005 – Gruppe erreichten während der Studie nur 12 Patienten keine 100%ige Granulation der Wundbasis. In der Gaze-Gruppe war die Anzahl der Patienten ohne 100%ige Granulation des Wundbettes ähnlich (14). Die Wunden von 17 Patienten der UK-97-0005 – Gruppe und 25 Gaze-Patienten wiesen während der gesamten Dauer der Studie keine neues Epithelgewebe auf. Die durchschnittliche Verringerung der Wundtiefe war in beiden Gruppen nach der 12-wöchigen Behandlungsdauer ähnlich: 58,1% bei UK-97-0005 und 53,5% bei Gaze.

Bei der Überprüfung der an die Wunden grenzenden Haut wurden zwischen den Behandlungsgruppe einige Unterschiede festgestellt. Das Vorhandensein von trockener, schuppiger/verhornter Haut wurde bei den meisten Patienten festgestellt und war kein unerwarteter Befund. Die Anzahl der davon betroffenen Patienten war in den beiden Behandlungsgruppen fast identisch. Ödeme und Indurationen der an die Wunde grenzenden Haut wurden bei der Studienpopulation selten festgestellt. Die Mehrzahl der Berichte über Indurationen wurde für die UK-97-0005 – Gruppe erstellt (20 Befunde bei 11 Patienten; cf. 3 Befunde bei 2 Patienten in der Gaze-Gruppe), jedoch wurde nicht deutlich, aus welchem Grund sowohl das Auftreten als auch die Häufigkeit des Auftretens verstärkt vorhanden waren. Der größte Unterschied in Hinblick auf den Zustand der an die Wunden grenzenden Haut bestand zwischen den beiden Gruppen in dem Auftreten und der Häufigkeit von Mazerationen. In der UK-97-0005 – Gruppe berichteten weitaus weniger Patienten (48) von Wundmazerationen als in der Gaze-Gruppe (65). Die Häufigkeit der Mazerationen war in der UK-97-0005 – Gruppe ebenfalls geringer (144 Vorkommnisse) als in der Gaze-Gruppe (180). Dieser Nachweis ist klinisch relevant, da er belegt, dass der Verband UK-97-0005 ein feuchtes Wundheilungsmilieu aufrechterhält, ohne bei der Wunde oder dem angrenzenden Gewebe Mazerationen zu verursachen, und dies, obwohl er sich beim Kontakt mit der Wunde in Gel umwandelt.

Bewertungen

Bei der von den Patienten vorgenommenen Bewertung der beiden Verbände zeigte sich eine starke Bevorzugung von UK-97-0005 gegenüber Gaze. Diese Bevorzugung betraf sämtliche Kategorien, d.h. die Einfachheit der Entfernung und Anwendung, den Heilungsfortschritt und die Gesamtleistung. Die Bewertungen der Gesamtleistung unterschieden sich in den einzelnen Zentren nicht signifikant und die Bewertung der UK-97-0005 – Gruppe war signifikant höher als die der Gaze-Gruppe ($p=0,012$). Eine höhere Bewertung der Gesamtleistung und die häufigste höchste Bewertung wurde von den Patienten in allen Fällen für den Verband UK-97-0005 erteilt.

Auch die Prüfer zogen den Verband UK-97-0005 eindeutig gegenüber Gaze vor. Der Verband UK-97-0005 schnitt in allen Kategorien besser als Gaze ab und wurde auch häufiger besser bewertet. Die größten Unterschiede in der Bewertung gab es bei der Antwort auf Fragen zur Wahrscheinlichkeit der Empfehlung des Verbandes zur Behandlung von diabetischen Fußulcera, zur Wahrscheinlichkeit der erneuten Verwendung des Verbandes und in welchem Ausmaß der Verband UK-97-0005 die Heilungserwartungen erfüllte. Die sehr hohe Bewertung, die dem Verband UK-97-0005 von den Prüfern für die Fähigkeit, ein feuchtes Wundheilungsmilieu aufrechtzuerhalten, gegeben wurde, kann in Zusammenhang mit den

Studiendaten gesehen werden, die keine offensichtliche Zunahme von Mazerationen der mit diesem Verband behandelten Wunden zeigen. Auf die klinische Relevanz dieses Ergebnisses wurde bereits hingewiesen.

Der Nutzen, den Patienten und Ärzte mit dem Verband UK-97-0005 verbinden, wird durch die Tatsache belegt, dass er in jeder Bewertung besser eingestuft und somit eindeutig vorgezogen wurde. Die Folge einer solch positiven Produkteinschätzung ist häufig eine bessere therapeutische Compliance. Derartige Einschätzungen können einen großen Einfluss haben, wie sich bei einer Anzahl von Patienten zeigte, die sich zum Abbruch der Studie entschlossen, nachdem sie aufgrund der Randomisierung der Gaze-Gruppe zugeordnet worden waren und von Mitpatienten oder Verwandten die positiven Berichte über die Leistung des Verbandes UK-97-0005 gehört hatten.

Infektionen

Die Anzahl der Berichte über Infektionsverdacht unterschied sich in beiden Behandlungsgruppen, sowohl in Hinsicht auf die Häufigkeit als auch auf die Gesamtzahl. In der UK-97-000 – Gruppe trat der Verdacht auf Infektionen seltener auf und betraf weniger Patienten - 24 Berichte bei 17 Patienten im Vergleich zu 30 Berichten über Infektionsverdacht bei 26 Patienten in der Gaze-Gruppe. Das Vertrauen des Patienten in die Therapie kann von zahlreichen Faktoren negativ beeinflusst werden. Klinische Symptome, die zu Berichten über den Verdacht auf eine Infektion führen und bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auftreten, können zu einer verminderten Compliance des Patienten führen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Verdachts auf Infektionen war in der ersten Woche groß, und zwar mehr als dreimal größer in der Gaze-Gruppe als in der UK-97-0005 - Gruppe (7 Patienten gegenüber 2). Die Anzahl der Berichte über den Verdacht auf Infektionen war in der UK-97-0005 – Gruppe insgesamt sehr gering. Im Vergleich zu früheren Studien ist die Zahl ebenfalls geringer.^{31, 32, 33} Dieses seltene Vorkommen von Verdachtsinfektionen steht in Einklang mit der antibakteriellen Wirkung von ORC. Das Auftreten bestätigter Infektionen, das in den Berichten über unerwünschte Ereignisse beschrieben wird, war in beiden Behandlungsgruppen gleich.

Compliance

Die Patienten beider Behandlungsgruppen wiesen eine durchgängig gute Compliance im Hinblick auf die Verwendung speziellen Schuhwerks/Entlastungshilfen, Anwendung und Wechsel der Verbände auf. Die Compliance hinsichtlich Schuhwerk/Entlastungshilfen lag in Bereichen von 91,3% bis 100%. In Bezug auf den Verbandswechsel lag die Compliance zwischen 91,1% und 100%. Die Patienten im Zentrum (215) zeigten die geringste Compliance bezüglich Schuhwerk/Entlastungshilfen.

Die klinische Messung der HgbA₁C – Konzentration kann für einen Zeitraum von 4-6 Wochen vor der Messung einen integrierten Index der Diabeteskontrolle liefern und Aussagen über die Compliance hinsichtlich der Medikation ermöglichen. Die Messungen waren für den Beginn und den Abschluss der Studie geplant, um festzustellen, ob die Diabeteskontrolle einzelner Patienten sich während der Teilnahme an der Studie womöglich veränderte. (Die Untersuchung der HgbA₁C – Werte vor und nach der Studie war nur bei 179 Patienten möglich, da eine große Anzahl von Patienten es versäumte, Blutproben für die Folgeanalyse der Studie abzugeben). Die Mehrzahl der Patienten, bei denen beide HgbA₁C – Messungen vorgenommen werden konnte, ließ sich in zwei deutlich unterschiedliche Gruppe unterteilen. Es gab eine Gruppe mit Patienten, deren Diabeteskontrolle vor und während der Studie unzureichend war, und eine Patientengruppe mit guter Kontrolle vor und während der Studie. Beide Gruppen waren gleichmäßig auf die Produktgruppen verteilt. Die Anzahl der Patienten, deren Compliance sich während der Teilnahme an der Studie veränderte, war gering und in beiden Kategorien ähnlich, wobei 13 Patienten (3, UK-97-0005; 10, Gaze) ihre Compliance hinsichtlich des Diabetesmanagements verbesserten und 14 Patien-

ten (8, UK-97-0005; 6, Gaze) eine schlechtere Compliance zeigten. Frühere Studien mit ähnlichen Patienten berichten nur von den Ausgangswerten des HgBA₁C.^{29, 31, 35, 36} Die Ausgangswerte der Patienten dieser Studie sind vergleichbar mit den von Gentzhow²⁹ publizierten, höher als die, von denen Wieman *et al.*³⁶ berichten und niedriger als die von Pollak *et al.*³¹ und Gentzhow *et al.*,³⁵ wodurch die bei Diabetespatienten häufig zu beobachtenden Schwankungen deutlich werden. Aufgrund der großen Anzahl fehlender Daten ist der Wert dieses Parameters zur Erfassung der Diabetesmanagement-Compliance der gesamten Studienpopulation begrenzt. Die Folgen von Veränderungen der Compliance auf die Wundheilung bei dieser Patientenpopulation kann somit aus diesem Parameter nicht zufriedenstellend abgeleitet werden.

Unbedenklichkeit

Während des gesamten Studienverlaufs fand ein Monitoring der Unbedenklichkeitsprofile statt. Bei insgesamt 37 (26,8%) Patienten der UK-97-0005 – Gruppe und 34 (24,6%) Patienten der Gaze-Gruppe traten während der Studie UEs auf. Von diesen UEs kamen 51 in der UK-97-0005 – Gruppe vor und 40 in der Gaze-Gruppe. Die Mehrzahl der UEs stand nicht in Zusammenhang mit den geprüften Verbänden (46/51 UK-97-0005, 36/40 Gaze). Ein UE konnte definitiv der Verwendung des Gazeverbandes zugeordnet werden und die Ursache eines UE ließ sich nicht stichhaltig nachweisen.

Die Gesamtzahl der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUEs) in dieser Studie belief sich auf 66. Es wurden 28 SUEs von 25 (18,1%) Patienten in der UK-97-0005 – Gruppe berichtet und 38 SUEs von 35 (25,4%) Patienten in der Gaze-Gruppe. In beiden Gruppen war keines der SUEs auf die Anwendung der zu prüfenden Verbände zurückzuführen. Die häufigsten SUEs waren Zellulitis, Infektionen, Osteomyelitis und Herzinsuffizienz. In der UK-97-0005 – Gruppe waren 2 (1,4%) Todesfälle zu verzeichnen, in der Gaze-Gruppe 6 (4,3%). Keiner der Todesfälle stand in Zusammenhang mit der Verwendung der geprüften Verbände.

Die logistische Regressionsanalyse der aufgetretenen UEs und SUEs zeigte, dass kein Zusammenhang mit der Behandlung bestand. Dieses Ergebnis galt für alle Studienzentren. Das Auftreten von Osteomyelitis, Infektionen und Zellulitis wurde bei allen schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden UEs überprüft und war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig. Die am häufigsten aufgetretenen SUEs standen in Zusammenhang mit solchen Körperfunktion, die bei Diabetespatienten üblicherweise betroffen oder die Folge von nicht heilenden diabetischen Ulcera sind und waren mit denen in anderen Studien an Diabetespatienten vergleichbar.^{29, 31, 33, 35}

Zusammenfassung

Der direkte Vergleich mit ähnlichen Studien, die in der klinischen Literatur beschrieben werden, fällt schwer, da die Rekrutierungskriterien und die Studiendauer unterschiedlich sind. Die Mehrzahl der veröffentlichten Daten stammt aus zahlreichen Studien mit demselben Prüfprodukt, jedoch einer Studiendauer von 20 Wochen^{32, 33, 36} oder 12 und 32 Wochen^{29, 35}. Die unterschiedlichen Heilungsraten, von denen in diesen Studien berichtet wird, reichen von 4%^{33, 37, 38} bis zu 18,3%^{35, 37}, stets zu Gunsten des Prüfprodukts gegenüber dem Kontrollprodukt. Ein bedeutender Unterschied zu zahlreichen früheren Studien bestand bei der vorliegenden Studie in der Tatsache, dass die Patienten mit individuell angepassten orthopädischen Hilfen oder Schuhen ausgestattet wurden, um eine Druckentlastung der Wunden zu ermöglichen und somit die Heilung zu erleichtern. Der Prüfplan dieser Studie erforderte Konsistenz in allen Prüfzentren hinsichtlich der Entlastungshilfen. Die daraus resultierende Variabilität und potenzielle Minderung des Therapienutzens sollte bei der Planung künftiger Studien bedacht werden.

Die große Anzahl von Patienten, bei denen nach der 12-wöchigen Behandlungsdauer keine Heilung eingetreten war, legt die Vermutung nahe, dass der Follow-Up-Zeitraum zu kurz

angelegt war. Eine eingehendere Betrachtung der Heilungsdaten bei den Gazeverbänden zeigt bei der Heilungsrate nach 9 Wochen einen sinkenden Anteil und den Trend zu einem Plateau für die Gaze-Gruppe. Im Vergleich ist der Trend zu einer Zunahme von geheilten Patienten in der UK-97-0005 – Gruppe offensichtlich, wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ab der achten Woche zugunsten von UK-97-0005 größer wird. Eine Extrapolation der Daten legt nahe, dass sich dieser Trend bei einer Verlängerung der Studie über den Zeitraum von 12 Wochen hinaus mit einer erhöhten Heilungsrate der Patienten bei UK-97-0005 fortgesetzt hätte. Diese Schlussfolgerung ist jedoch spekulativ und ließe sich nur durch eine Studie mit einer verlängerten Follow-Up-Phase bestätigen.

Von Bedeutung ist, dass dieses Studie als erste aufzeigte, dass mit Hilfe einer einfachen Anwendung bessere Heilungsraten bei Patienten mit diabetischen Ulcera erreicht werden als mit einem Gazeverband und dass mehr Wunden mit einer Dauer von <6 Monaten geheilt wurden, was mehr als 2/3 der Population betraf.

Die gute Bewertung des Verbandes UK-97-0005 von Patienten und Ärzten unterstreicht den klinischen Nutzen und die Bedeutung dieses Verbandes. Die niedrigen Mazerationsraten bei den UK-97-0005 – Patienten ist für künftige Studien ebenfalls von Bedeutung und hebt die Möglichkeiten der Produktentwicklung hervor. Um die effektivere und dauerhaftere Wundheilung zu erhöhen, könnte die Verwendung eines mehrlagigen Verbandes oder die Veränderung der Verbandsstruktur vorteilhaft sein.

Schlussfolgerungen

- Nach einer Behandlungszeit von 12 Wochen wurde bei 37% der UK-97-0005 – Patienten und bei 28,3% der Gaze-Patienten eine vollständige Wundheilung erreicht. Der Unterschied von 8,7% in der Heilungsrate besaß keine statistische Signifikanz. Relativ betrachtet wurde jedoch bei fast einem Drittel (30,7%) mehr Patienten in der UK-97-0005 – Gruppe eine Heilung erzielt als in der Gaze-Gruppe.
- Bei Wunden von <6 Monaten Dauer wurde bei 45,3% der UK-97-0005 – Patienten und bei 32,6% der Gaze-Patienten eine vollständige Wundheilung erreicht. Durch die logistische Regression wurde die Wirksamkeit der Behandlung aufgezeigt ($p=0,056$), jedoch bestand eine signifikante Interaktion der Behandlung mit Albumin und der Behandlung mit der Dauer des Diabetes, d.h. die Wirksamkeit der Behandlung zeigte keine Konsistenz.
- Die durchschnittliche Verringerung der Wundtiefe war während des Studienzeitraums in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.
- Die durchschnittliche Verkleinerung der Wundgröße war in beiden Gruppen sehr ähnlich: 64,5% in der UK-97-0005 – Gruppe und 63,8% in der Gaze-Gruppe. Die Verkleinerungen zeigen keinen Unterschied in der zeitlichen Wirksamkeit der Behandlungsformen ($p=0,826$), jedoch wies die prozentuale Wundflächenverkleinerung über den Studienzeitraum statistische Signifikanz auf ($p<0,0001$).
- Patienten und Prüfer bevorzugten den Verband UK-97-0005 in allen Bewertungskategorien eindeutig gegenüber dem Gazeverband.
- In der UK-97-0005 – Gruppe traten Mazerationen weniger und seltener auf als in der Gaze-Gruppe.

- In dieser Studie traten keine SUEs auf, die mit dem Verband UK-970005 in Zusammenhang standen.
- Das auf den Daten dieser Studie basierende Unbedenklichkeitsprofil für den Verband UK-97-0005 kann als hervorragend eingestuft werden.

Bibliographie

- 1 Sussman KE, Reiber G, Albert SF. *The diabetic foot problem, a failed system of health care?* Diab. Res. and Clin. Pract.1992; 17: 1-8.
- 2 Most RS, Sinnock P. *The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals.* Diabetes Care 1983; 6: 87-91.
- 3 Levin ME, O'Neal FW. *The diabetic foot.* C.V. Crosby, St. Louis, Missouri. 1988
- 4 Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCullogh DK, Sandhu N, Reiber GE, Wagner EH *Incidence, outcomes and cost of foot ulcers in patients with diabetes.* Diabetes Care 1999; 22 (3): 382-387
- 5 Boulton AJM. *The diabetic foot.* Med. Clin. North Am. 1988; 72: 1513-1530.
- 6 Edmunds ME. *The diabetic foot; pathophysiology and treatment.* Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 15: 889-916.
- 7 Peyrot M, Rubin RR. *Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults* Diabetes Care 1997; 20: 585-590
- 8 Glasgow RE, Ruggiero L, Eakin EG, Dryfood J, Chobanian L. *Quality of life and associated characteristics in a large sample of adults with diabetes* Diabetes Care 1997; 20: 562-567
- 9 Brod M. *Quality of life issues in patients with diabetes and lower extremity ulcers: patients and caregivers* Quality of Life Research 1998; 7: 365-372
- 10 Sedory Holzer SE, Camerota A, Martens L, Cuerdon T, Crystal-Peters J, Zagari M. *Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes* Clinical Therapeutics 1998; 20(1): 169-181
- 11 Glover JL, Weingarten Ma, Buchbinder DS, Poucher RL , Deitrick GA 3rd , Fylling CP. *A 4-year outcome based retrospective study of wound healing and limb salvage in patients with chronic wounds.* Adv. Wound Care 1997; 10(1): 33-38
- 12 Ragnarson-Tenmvall G, Apelqvist J. *Cost effective management of diabetic foot ulcers.* PharmacoEconomics 1997; 12: 42-53

- 13 Apelqvist J, Ragnarson-Tenmvall G, Persson U, Larsson J. *Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting: An economic analysis of primary healing and healing with amputation*
J. Intern. Med. (GBR) 1994; 235: 463-471
- 14 Birke JA, Novick A, Payout CA, Coleman WC. *Healing rates of plantar ulcers in leprosy and diabetes.*
Lep. Rev. 1994; 63: 365-374.
- 15 Frykberg RG. *Diabetic foot ulcerations. In. Frykberg R.G. (ed): The High Risk Foot in Diabetes Mellitus.* New York, Churchill Livingstone, 1991: 151-95.
- 16 American Diabetes Association. *Clinical Practice Recommendations.*
Diabetes Care 1997; Vol. 20, suppl. 1; Jan.
- 17 Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. *Preventative Foot care in people with diabetes*
Diabetes Care 1998; 21(12): 2161-2177
- 18 American Diabetic Association. *Clinical Practice Recommendations: Standards of medical care for patients with Diabetes mellitus. (Position Statement)*
Diabetes Care 1998; 21: Supplement 1
- 19 American Diabetic Association. *Clinical Practice Recommendations: Standards of medical care for patients with Diabetes mellitus. (Position Statement)*
Diabetes Care 2000; 23: Supplement 1
- 20 Keysler JE. *Foot wounds in diabetic patients; a comprehensive approach incorporating use of topical growth factors.*
Diab. Foot Wounds 1992; 91(4): Mar.
- 21 Mian M, Beghé F, Mian E. *Collagen as a pharmacological approach in wound healing.*
Int. J. Tiss. Reac. 1992; 14:(suppl.) 1-9.
- 22 Chiang TM, Kang AH. *Isolation and purification of collagen α 1 receptor from human platelet membrane.*
J. Biol. Chem. 1982; 257: 7581.
- 23 Nagata H, Veki H, Moriguchi T. *Fibronectin.*
Arch. Dermato. 1985; 121: 995.
- 24 Motta G, Ratto GB, De Barbieri A, Corte G, Zardi L, Sacco A, Castagnola M. *Can heterologous collagen enhance the granulation tissue growth? An experimental study.*
Ital. J. Surg. Sci. 1983; 13: 101.
- 25 Martinez-de Jesus FR, Morlaes-Guzman M, Castaneda M, Perez-Morales A, Garcia-Alonso J, Mendiola-Segura I. *Randomised single blind trial of topical ketanserine for healing acceleration of diabetic foot ulcers.*
Archives of Medical Research 1997; 28(1): 95-99

- 26 Apelqvist J, Ragnarson-Tenmvall G. *Cavity foot ulcers in diabetic patients: a comparative study of cadexomeriodine ointment and standard treatment. An economic analysis alongside a clinical trial.*
Acta Dermato-Venerologica 1996; 76(3): 231-235
- 27 Richard JL, Parer-Richard C, Daures JP, Clouet S, Vannereau D, Bringer J, Rodier M, Jacob C, Comte-Bardonnet M. *Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomised, double blind, placebo controlled study.*
Diabetes Care 1995; 18: 64-69
- 28 Krupski WC, Reilly LM, Perez S, Moss KM, Crombleholme PA, Rapp JH. *A prospective randomised trial of autologous platelet derived wound-healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: a preliminary report.*
J. Vasc. Surg. 1991; 14: 526-536
- 29 Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ, Steed DP, Lipkin S. *Use of Dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers.*
Diabetes Care 1996; 19(4): 350-4
- 30 Laird NM, Ware JH. *Random-effects models for longitudinal data.*
Biometrics 1982; 38: 963-974
- 31 Pollak RA, Edington H, Jensen JL, Krocker RO, Gentzhow GD. *A human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers.*
Wounds 1997; 9(1): 175-183
- 32 Wieman TJ.
Clinical efficacy of Becaplermin (rh PDGF-BB) gel.
Am. J. Surg. 1998; 176(Suppl. 2A): 74S-79S
- 33 Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BA, Sampson AR, Schwab BH.
Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor BB) in patients with non-healing, lower extremity diabetic ulcers; a combined analysis of four randomised studies.
Wound Rep. Reg. 1999; 7: 335-346
- 34 Steed DL, Donohue D, Webster MW, Lindsley L.
Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers.
J. Am. Coll. Surg. 1996; 183: 61-64
- 35 Gentzhow GD, Jensen JL, Pollak RA, Korcker RO, Learner JM, Lerner M, Iwasaki D.
Improved healing of diabetic foot ulcers after grafting with a living human dermal replacement.
Wounds 1999; 11(3): 77-84
- 36 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.*
Diabetes Care 1998; 21: 822-827

- 37 Margolis DJ, Kantor J, Berlin JA.
Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment
Diabetes Care 1999; 22: 692-695
- 38 D'Hemecourt PA, Smiell JM, Karim MR.
Sodium carboxymethylcellulose aqueous-based gel vs. Becaplermin gel in patients with non-healing lower extremity diabetic ulcers.
Wounds 1998; 10(3): 69-75
- 39 Cullen B, Morrison L, Watt P. *Mechanism of action of a next generation wound treatment.*
First World Wound Healing Congress, Melbourne, Australia, September 2000.

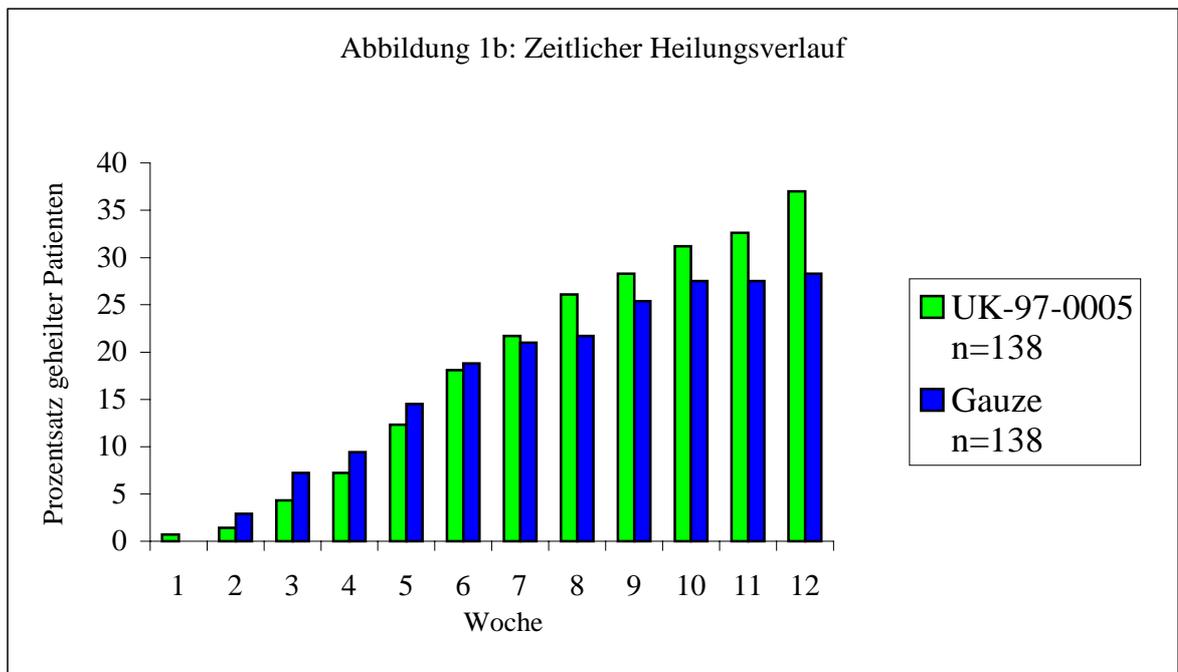
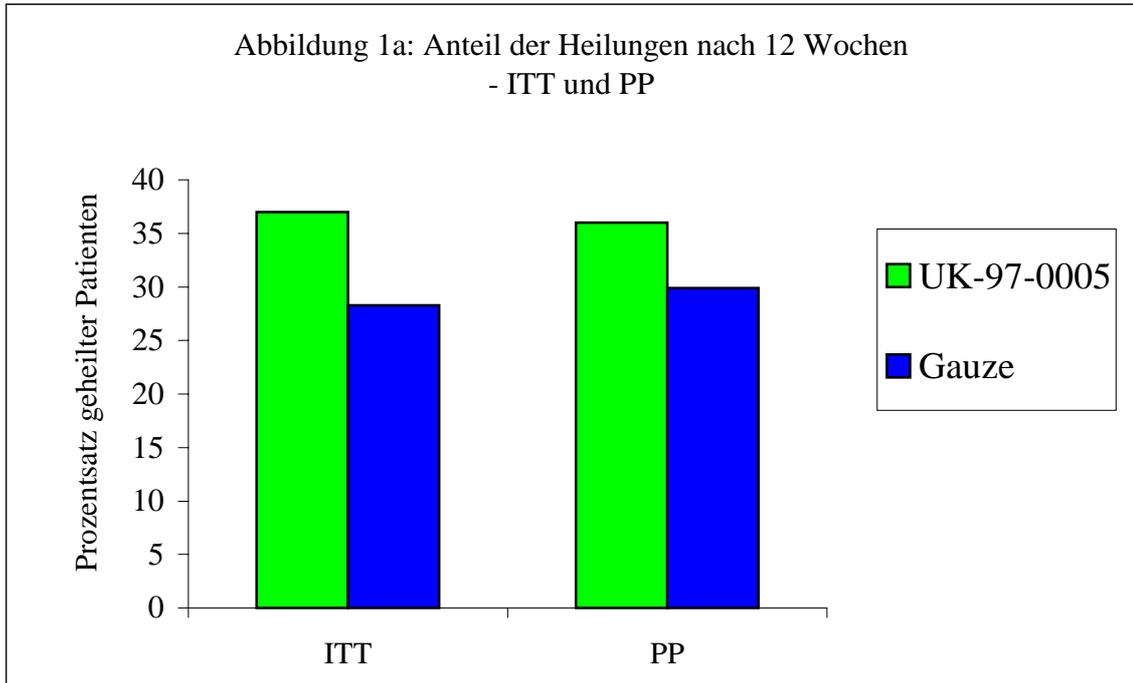


Abbildung 1c: Zeitlicher Heilungsverlauf - Wunden mit einer Ausgangsdauer von weniger als 6 Monaten

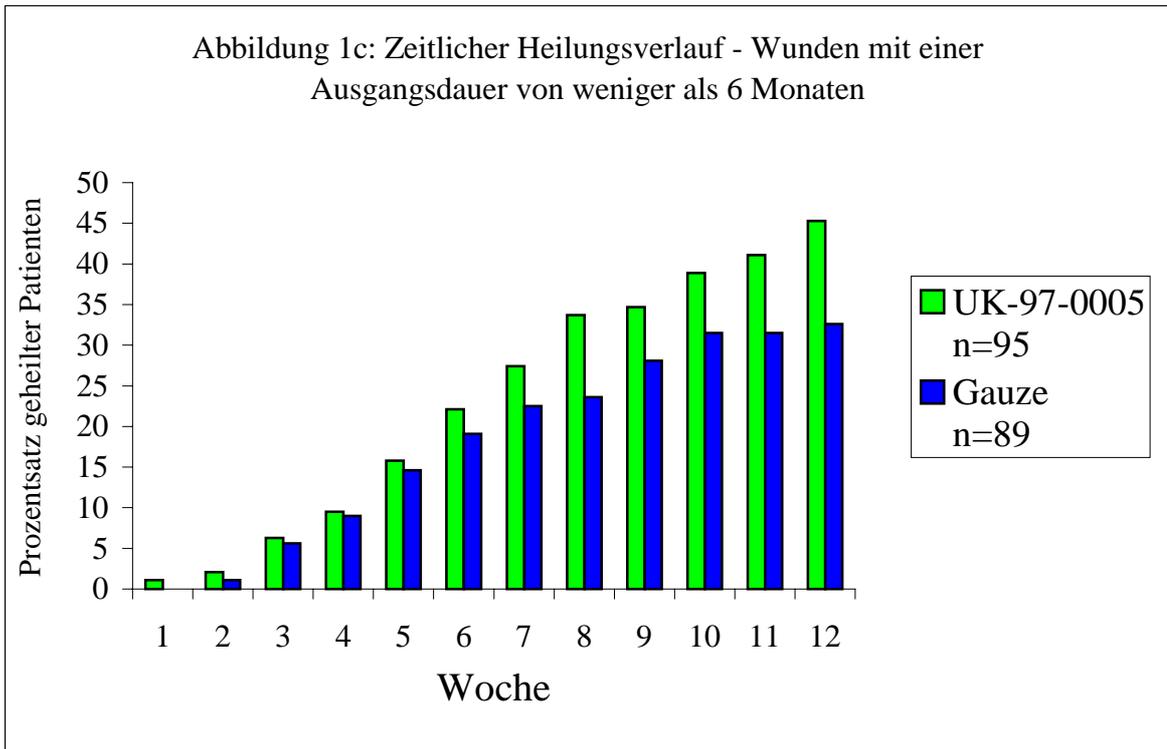
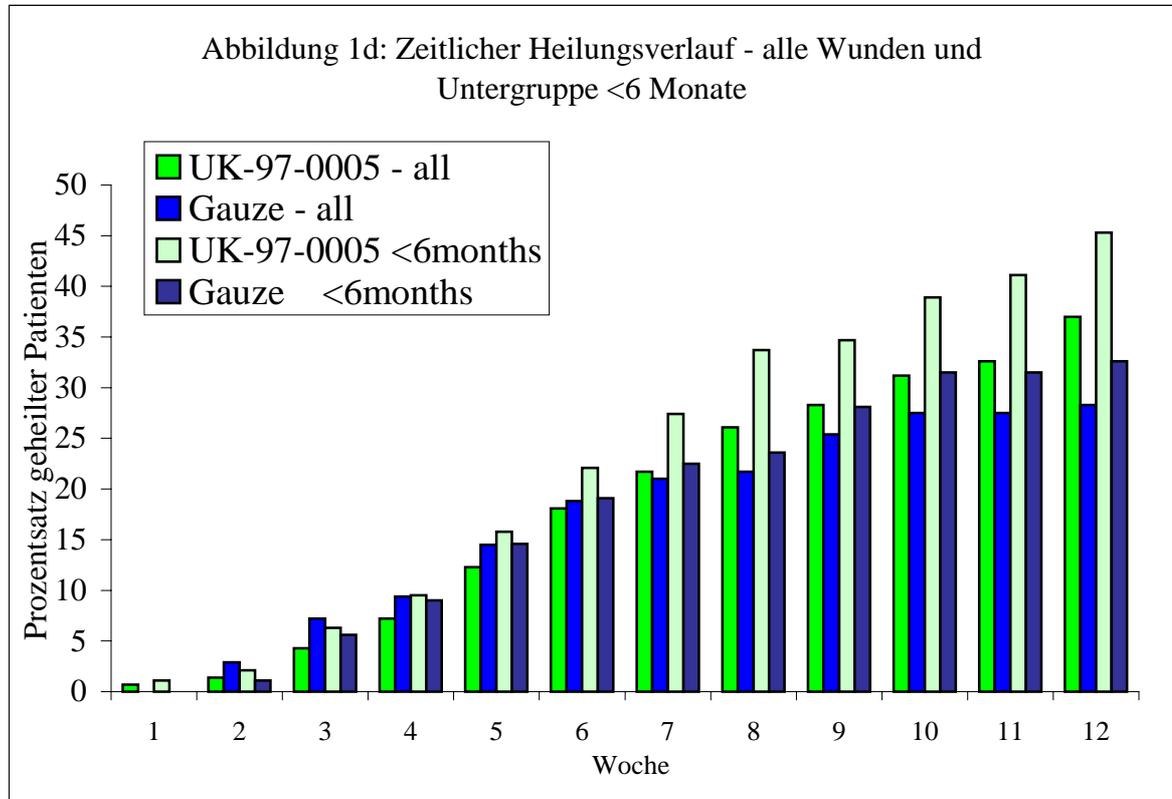


Abbildung 1d: Zeitlicher Heilungsverlauf - alle Wunden und Untergruppe <6 Monate



[zurück zur Übersicht](#)
[zurück zum Inhaltsverzeichnis](#)