

# Evidenz aus Sicht des BVMed

## am Beispiel antimikrobieller, silberhaltiger Wundauflagen

Dr. rer. nat. Patricia Wilken  
Medical Advisor

16. April 2024

## Agenda

### Evidenz aus Sicht des BVMed

am Beispiel antimikrobieller, silberhaltiger Wundauflagen

- TOP 1 Status quo zur Evidenzdiskussion
- TOP 2 Warum lokale antimikrobielle Wundbehandlung
- TOP 3 Versorgungskonsequenzen der Neuregelung
- Top 4 Klinische Prüfung und Bewertung

# Ambulante Versorgung von Patienten mit Wunden

- **400.000 bis 4,0 Mio. Betroffene in Deutschland<sup>1</sup>**
- **Prävalenz: 0,26% - 1,1%<sup>1</sup>**
- **Chronische Wunden meist mit komplexem Therapieverlauf und langwieriger Heilungsdauer**
- **Eine lokale Wundinfektion kann weitere Komplikationsrisiken bedingen**
  - Verzögerte Wundheilung
  - Einschränkung der Lebensqualität (z.B. Schmerz)
  - Risiko der systemischen Ausbreitung
- **Frühzeitige Diagnostik und fachgerechte antimikrobielle Wundtherapie**

[1] Wolff LL, Tschechowski D, Mayer MF et al. Ambulante Lokalbehandlung von infizierten Wunden und Wunden mit dem Risiko oder Anzeichen einer lokalen Infektion heute und morgen. Whitepaper. IGES Institut GmbH. Berlin, April 2023

## Warum eine lokale antimikrobielle Wundbehandlung?

- Eine lokale Wundinfektion ist ein Kernproblem der gestörten Wundheilung<sup>1-5</sup>
- Für die Versorgung infizierter oder infektionsgefährdeter chronischer und akuter Wunden sind lokale antimikrobielle Behandlungsprinzipien, z. B. in Form von antimikrobiellen Wundverbänden unabdingbar und State-of-the Art<sup>6-7</sup>
- Dies ergibt sich aus der zunehmenden bakteriellen Antibiotikaresistenz<sup>8-9</sup>, auch gegenüber Reserveantibiotika<sup>10</sup>
- Der Bedeutung der Adhärenz der Patienten für die Wundtherapie<sup>11-12</sup>
- Die Versorgungsrealität,<sup>13-14</sup> die eine einfache Anwendung und möglichst lange Tragedauer erfordert, was durch einen antimikrobiellen Wundverband gewährleistet werden kann.
- Bakterizide Wirksamkeit zur effizienten Reduktion der klinischen Infektionszeichen und der Bakterienlast.

## Warum eine lokale antimikrobielle Wundbehandlung

- Eine lokale Wundinfektion ist ein Kernproblem der Wundheilung [1-5]
- Für die Versorgung infizierter oder infektionsgefährdeter chronischer und akuter Wunden sind lokale antimikrobielle Behandlungsprinzipien [6-7]
- z. B. in Form von antimikrobiellen Wundverbänden [8-9], verfügbar und State-of-the Art [6-7]
- Dies ergibt sich aus der zunehmenden Antibiotikaresistenz [8-9], auch gegenüber Reserveantibiotika [10]
- Der Bedeutung der Adhärenz [11] für die Wundtherapie [11-12]
- Die Versorgungssituation [13] erfordert schnelle Anwendung und möglichst lange Tragedauer [14]
- erfordert, was durch antimikrobiellen Wundverband gewährleistet werden kann.
- Bakterizide Wirkstoffe [13] ermöglichen eine effizienten Reduktion der klinischen Infektionszeichen und der Bakterienlast.

⇒ Lokale, antimikrobielle Therapie IN der Wunde.

# Warum ist die lokale antimikrobielle Wundtherapie medizinisch notwendig und sinnvoll?



## SANIERUNG

- Infektions- & Keimbekämpfung
- Absorption von Wundexsudat
- ggf. Reinigung



## NEKROSE

- Débridement
- ggf. Rehydrierung



## REINIGUNG

- Förderung der Wundreinigung
- Entfernung fibrinöser Beläge
- Absorption von Wundexsudat
- Infektionsschutz



## GRANULATION

- Förderung der Granulation
- Absorption von Wundexsudat
- Physiologisches Wundmilieu



## EPITHELISIERUNG

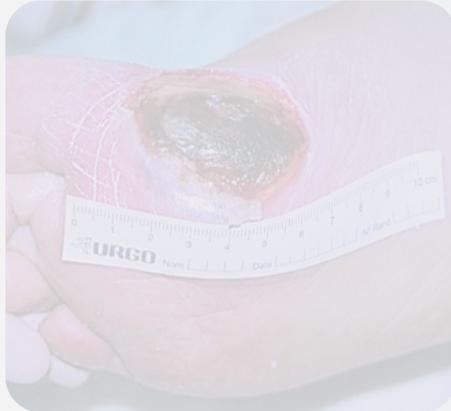
- Förderung der Epithelisierung
- Physiologisches Wundmilieu
- Schutz

# Warum ist die lokale antimikrobielle Wundtherapie medizinisch notwendig und sinnvoll?



## SANIERUNG

- Infektions- & Keimbekämpfung
- Absorption von Wundexsudat
- ggf. Reinigung



## NEKROSE

- Débridement
- ggf. Rehydrierung



## REINIGUNG

- Förderung der Wundreinigung
- Entfernung fibrinöser Beläge
- Absorption von Wundexsudat
- Infektionsschutz



## GRANULATION

- Förderung der Granulation
- Absorption von Wundexsudat
- Physiologisches Wundmilieu

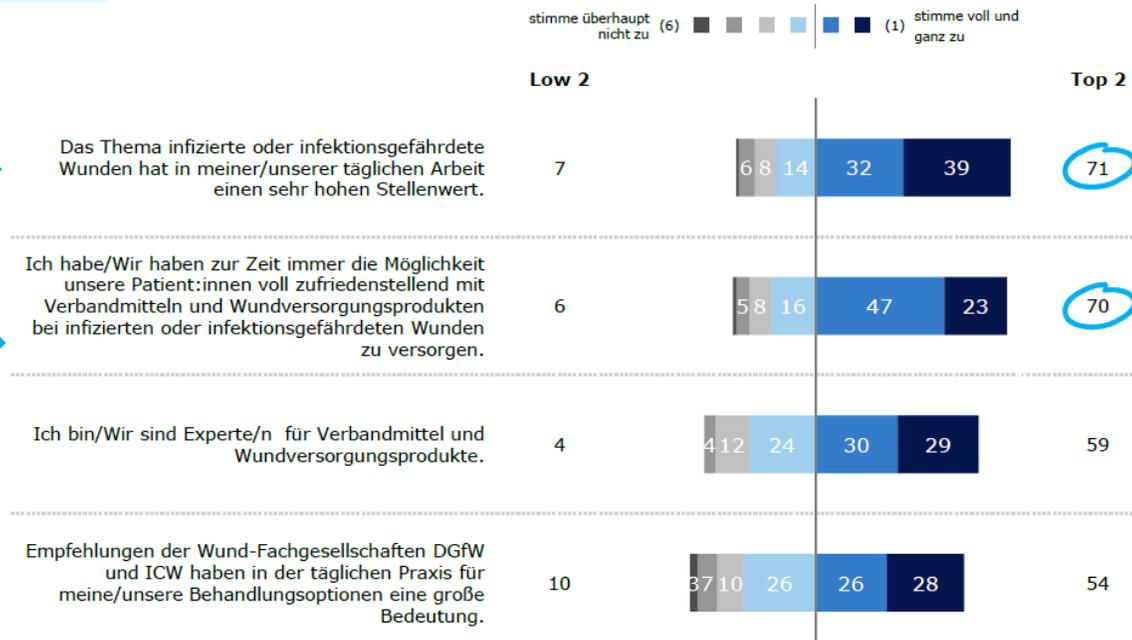


## EPITHELISIERUNG

- Förderung der Epithelisierung
- Physiologisches Wundmilieu
- Schutz

# Wie groß ist die Relevanz infizierter/infektionsgefährdeter Wunden?

- Für 71% der befragten Fachkräfte haben infizierte/infektionsgefährdete Wunden einen sehr hohen Stellenwert in der täglichen Arbeit.
- Aktuell wird deren Versorgung als voll zufriedenstellend (70%) bewertet.



Basis: n = 153 (Gesamt) / 32 (APIs) / 30 (Dermatologen) / 31 (Chirurgen) / 30 (Diabetologen) / 30 (Pflegefachkräfte); Angaben in Prozent, Top 2  
F302: Inwieweit stimmen Sie den folgenden Aussagen zu infizierten oder infektionsgefährdeten Wunden in Ihrer Praxis / bei Ihrer täglichen Arbeit zu?

## Ergebnisse der BVMed-Umfrage DeWu – Mai 2023

### WUNDVERSORGUNG

Nach welchen Kriterien bewerten Sie die Entwicklung der Wundheilung bei einer infizierten Wunde oder einer Wunde mit dem Risiko/Anzeichen einer lokalen Infektion in Ihrer Praxis/Einrichtung?



Mehrfachantwort mgl. | Teilnehmende: 256 Wundmanager:innen, Pflegefachkräfte, Ärzt:innen, med. Fachangestellte | 05./06.23

## Lokaltherapie nach dem M.O.I.S.T.-Konzept<sup>1,2</sup>

**M**

**Moisture balance** (Exsudatmanagement)  
(Feuchtes Wundmilieu erhalten)

**O**

**Oxygen balance** (Management der Sauerstoffbalance)  
(Kompressionstherapie, Revaskularisierung, Wundauflagen, Wundtherapeutika, normo/hyperbare physikalische Verfahren)

**I**

**Infection control** (Infektionskontrolle)  
(Antimikrobielle Strategien, z.B. Antiseptika, Silber-Wundverbände)

**S**

**Support** (Unterstützung des Heilungsprozesses)  
(Wundtherapeutika, Wundverbände, Hautersatzverfahren)

**T**

**Tissue management** (Gewebemanagement)  
(Wundgrundkoordination, z.B. Wundauflagen, Biochirurgie, Vakuum, Strom, Plasma, Ultraschall)

## Das M.O.I.S.T-Konzept<sup>1</sup>

► Tab. 2 Expertenempfehlungen für die antimikrobielle Wundtherapie (PHMB: Polihexanid, NaOCl: Natriumhypochlorit, HOCl: hypochlorige Säure, OCT/PE: Octenidin/Phenoxyethanol, PVP: Polyvinylpyrrolidon, MRE: Multiresistente Erreger) [9].

Indikationen	Antimikrobieller Wirkstoff	
	1. Wahl	2. Wahl
Kritisch kolonisierte und infektionsgefährdete Wunden	PHMB	NaOCl/HOCl, OCT/PE, Silber
Verbrennungswunden	PHMB	NaOCl/HOCl
Biss-, Stich-, Schusswunden	PVP-Iod	OCT/PE
MRE-kolonisierte oder infizierte Wunden	OCT/PE	OCT/PE, PHMB, Silber
Dekontamination akuter und chronischer Wunden	NaOCl/HOCl, PHMB, Octenidin	OCT/PE
Peritonealspülung	NaOCl/HOCl	–
Risiko der Exposition des ZNS	NaOCl/HOCl	–
Wunden mit fehlender Abflussmöglichkeit	NaOCl/HOCl	–

- **“I: Infektionskontrolle, u.a. antimikrobielle Lösungen und Wundauflagen”**
- **“Da eine sehr starke Wundexsudation häufig mit einer bakteriellen Kontamination oder sogar lokalen Infektion einhergeht, sollte der oben genannte Primärverband einen antimikrobiellen Wirkstoff enthalten.” ...**

[1] Stürmer EK, Dissemond J. Evidenz in der lokalen Therapie chronischer Wunden: Was ist gesichert? Akt. Dermatologie 2021; 47: 314-322.

## Warum die aktuelle Diskussion zur Evidenz?

### AM-Richtlinie Anlage Va Teil 1

#### Verbandmittel



**Hauptwirkung:** Bedecken, Aufsaugen, Stabilisieren, Immobilisieren oder Komprimieren

#### Ohne ergänzende Eigenschaften

**Produktbeispiele:** etwa Kompressionsbinden, Saugkompressen (Verordnungsfähig sind auch Fixiermaterial wie Heftpflaster oder Verbandklammern.)

### AM-Richtlinie Anlage Va Teil 2

#### Verbandmittel mit ergänzenden Eigenschaften



**Hauptwirkung:** Bedecken, Aufsaugen, Stabilisieren, Immobilisieren oder Komprimieren

**Mit ergänzenden Eigenschaften wie:** feuchthaltend, antiadhäsiv, geruchsbindend, Wundexsudatbindend/antimikrobiell, reinigend, aber ohne pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkweise im menschlichen Körper der Wundheilung dienend

**Produktbeispiele:** Salbenkompressen, aktivkohlehaltige Wundauflagen, Superabsorber (Kompressen), silberhaltige Wundauflagen (sofern das Silber keinen direkten Wundkontakt hat oder in die Wunde abgegeben wird)

### AM-Richtlinie Anlage Va Teil 3

#### Sonstige Produkte der Wundbehandlung



**Hauptwirkung:** Über die Verbandmittel-Eigenschaften hinausgehende therapeutische Wirkung. Aktiver Einfluss auf physiologische und pathophysiologische Abläufe der Wundheilung durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen.

**Produkte:** Teil 3 der Anlage Va enthält beispielhaft Produktgruppen. Die konkreten Produkte sind dann – nach positiv beschiedenem Antrag des Herstellers – in der Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie zu finden. Bis zum 2. Dezember 2024 gilt für die Verordnungsfähigkeit zudem eine gesetzliche Übergangsregelung.

- Die neue Legaldefinition für Verbandmittel unterscheidet

Teil 1: Verbandmittel

Teil 2: Verbandmittel *mit ergänzenden Eigenschaften*

Teil 3: *Sonstige Produkte der Wundbehandlung*

- Wundauflagen mit antimikrobiellen Komponenten sind ein medizinisch notwendiger Teil der Lokalthherapie von Wunden mit dem Risiko oder Anzeichen einer lokalen Infektion.

## Warum die aktuelle Diskussion zur Evidenz?

- **Wundprodukte meist Medizinprodukte (klinische Bewertung)<sup>1</sup>**
- **Für die aktuelle Bewertung des therapeutischen Nutzens von sPW:  
RCTs mit Kontroll- & Testgruppe mit Endpunkt:  
100%ige Epithelisierung (Wundheilung/-verschluss).<sup>1</sup>**
- **Herausforderungen:<sup>1</sup>**
  - Verblindung von optisch unterschiedlichen Wundprodukten selten möglich.
  - Wundart, Ausmaß der Grunderkrankung beeinflussen die Heilungschancen.
  - RCT bilden meist auf Grund der strengen Selektionskriterien eine „Positiv-Selektion“ der Patienten und nicht die Versorgungsrealität ab.
  - Häufig komplexe, phasengerechte & langwierige Therapieverläufe

[1] Kröger K, Dissemond J. Evidenz und Leitlinien. In Chronische Wunden. Diagnostik – Therapie – Versorgung. J. Dissemond & K. Kröger für die Initiative Chronische Wunden (ICW) e.V. (Hrsg.); 1. Aufl. 2020

## Evidenz – Machbarkeit und Versorgungsrealität

- **Unstrittig ist, dass klinische Evidenz erforderlich ist!**
- **Kontroverse Diskussion zu folgenden Punkten:**
  - **WIE kann der Evidenznachweis** für einige, z.B. nur intermediär angewendete Wundverbände / Sonstige Produkte der Wundbehandlung (sPW), gelingen?
  - **WIE** kann vorhandene und zu schaffende **Evidenz unter Berücksichtigung der medizinischen Therapieziele objektiv bewertet** werden?
  - Für sPW fehlende Transparenz konkreter Vorgaben für die Prüfung des therapeutischen Nutzens.
  - Seit März 2024: Neues Beratungsangebot des G-BA für betroffene Hersteller

## Evidenz – Machbarkeit und Versorgungsrealität

- **Intransparente, konkrete Vorgaben zur Evidenzbewertung**
- **Zahlreiche Aufrufe zu strukturiertem, wissenschaftlichem Dialog mit Experten, Beteiligten und Betroffenen aus Wissenschaft (Fachgesellschaften), verschiedenen medizinischen und pflegerischen Professionen, Institutionen/Industrie etc.**
  - **Expertenaustausch in verschiedenen Formaten des BVMed, Expertenrat, öffentlicher Austausch bei Wundkongressen oder in Online-Veranstaltungen, wie „Wunddialog“, „Eine Stunde Wunde“, „Runder Tisch“**
- **Die Komplexität der Wunde (Symptom) mit der Notwendigkeit der interdisziplinären Therapie und Versorgung sollte berücksichtigt werden!**

## Evidenz und Leitlinien<sup>1</sup>

- Expertenstandards (DNQP) seit Ende der 1990iger Jahre.
- Seit 2008 sind Expertenstandards mit ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger verbindlich.
- Eingeschränkte Evidenz in der Wundheilkunde
  - Wunde = Symptom und keine umschriebene Erkrankung, verschiedene Heilungsstadien mit entsprechenden Therapieansätzen.
- **Ärztliche Leitlinien und pflegerische Expertenstandards stellen die “aktuellen Standards medizinischen Handelns” dar<sup>1</sup>**

[1] Kröger K, Dissemond J. Evidenz und Leitlinien. In Chronische Wunden. Diagnostik – Therapie – Versorgung. J. Dissemond & K. Kröger für die Initiative Chronische Wunden (ICW) e.V. (Hrsg.); 1. Aufl. 2020

# Evidenz und Leitlinien<sup>1</sup>

Evidenzstufe	Beschreibung
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib	Randomisierte klinische Studien (RCT)
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe IIb
IIb	Prospektive vergleichende Kohortenstudien
III	Retrospektive vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u. ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

- **Evidenz im Sinne der AWMF-Leitlinien**
  - Hierarchische Anordnung der Wertigkeit von Studientypen in Evidenzstufen<sup>2</sup>
- **Evidenzbasierte Medizin (EBM)**
  - Jüngere Entwicklung in der Medizin.<sup>3</sup>
  - Patientenorientierte Entscheidungen sollten nach Möglichkeit auf empirisch nachgewiesener Wirksamkeit basieren.

[1] Kröger K, Dissemond J. Evidenz und Leitlinien. In Chronische Wunden. Diagnostik – Therapie – Versorgung. J. Dissemond & K. Kröger für die ICW e.V. (Hrsg.); 1. Aufl. 2020.

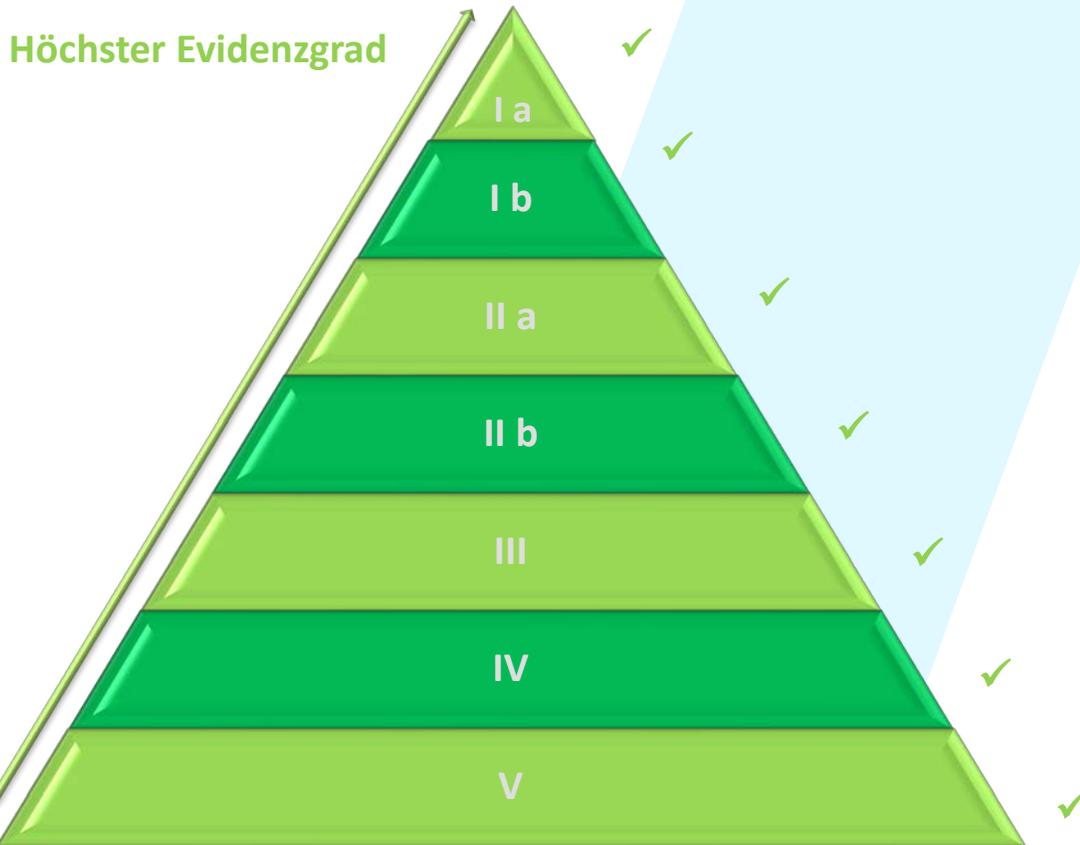
[2] [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3562/Infoblatt\\_methodische-Anforderungen\\_2013-10-10.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3562/Infoblatt_methodische-Anforderungen_2013-10-10.pdf); Klassifizierung von Unterlagen zu therapeutischen Methoden.

[3] Guyatt GH. Evidence-based medicine. ACP J Club 1991; 114:16;

## Exkurs zur klinischen Evidenz von Antiseptika<sup>1</sup>

- Zulassung von Wundantiseptika je nach Wirkungsweise & Zusammensetzung als Arzneimittel oder Medizinprodukt
- Generell gilt eine limitierte Studienlage für Antiseptika:  
„In Anbetracht der nach wie vor limitierten Studienlage muss bei der Auswahl des antiseptischen Wirkstoffs die Gesamtheit der präklinischen und klinischen Befunde zur antiseptischen Wirksamkeit und Verträglichkeit berücksichtigt werden.“<sup>1</sup>
- Zur Bewertung sollten die verfügbaren Daten aller Evidenzstufen berücksichtigt und zu einer Gesamt-Bewertung herangezogen werden.\*  
\*Dies sollte insbesondere für Wundverbände möglich sein, für die bereits seit einigen Jahren Erfahrungen, z.B. aus nicht interventionellen Studien, vorliegen.

## Status Quo zur Evidenzdiskussion



Ergebnisse auf ALLEN Stufen der Evidenzpyramide Ia - V  
für silberhaltige Wundverbände!

### Lokale antimikrobielle Wundtherapie mit silberhaltigen Wundverbänden

- **Verschiedenste Evidenzstufen (Ia bis V)**
  - Insgesamt dokumentierte Erfahrungen mit > 22.000 Patienten!
- **Metaanalyse 2000 bis 2015:<sup>1</sup>**
  - 173 Artikel zu Wundverbänden mit Ag<sup>+</sup> eingeschlossen
  - **31 RCTs (I b), darunter 28 RCTs mit statistisch signifikanten Ergebnissen für Ag<sup>+</sup> für die primäre & sekundäre Wundheilung**
  - Akute Wunden, wie Verbrennungen sowie chronische Wunden, wie Ulcus cruris, Dekubitalulkus, Diabetisches Fußulkus und sonstige
  - sowie 8 Kohortenstudien

[1] Dissemond J, Böttlich JG, Braunwarth H et al.: Evidence of silver in wound care – Meta-analysis of clinical trials of 2000-2015. J Dtsch Dermatol Ges 2017; 15 (5): 524–36.

# Klinische Prüfung und Bewertung

## Übersicht RCTs und klinische Studien mit einem statistisch signifikanten Ergebnis zu Silber (Ag<sup>+</sup>)<sup>1</sup>

Endpunkte	Anzahl	Kriterien	Autoren
<b>1. Wundverlauf</b>	16	Vollständige Abheilung, Wundverschluss, Wundgrößen/-flächenreduktion, komplette Reepithelisierung	Adhya 2014, Senet 2014, Silverstein 2011, Opananon 2010, Muangman 2010, Beele 2010, Dimakakos 2009, Lohsiriwat 2009, Lazareth 2008, Jude 2007, Jurczak 2007, Chen 2006, Li 2006, Münter 2006, Meaume 2005, Russel 2005
<b>2. Lebensqualität</b>	12	Reduktion Schmerzscore, weniger Schmerz/Angst, allgemeiner Komfort, weniger Geruch, weniger Ausfluss, Einfache/s Anwendung/Ablösen	Silverstein 2011, Bailey 2011, Opananon 2010, Muangman 2010, Lohsiriwat 2009, Jurczak 2007, Caruso 2006, Münter 2006, Varas 2005, Jorgensen 2005, Romanelli 2005, Russel 2005
<b>3. Wirtschaftlichkeit</b>	8	Kosteneffektivität, längere Tragedauer, geringere Frequenz Verbandwechsel	Siegel 2014, Silverstein 2011, Chuangsuwanich 2011, Opananon 2010, Muangman 2010, Silver 2007, Caruso 2006, Münter 2006
<b>4. Reduktion der Keimlast</b>	3	Qualitative und quantitative Reduktion der bakterielle Keimlast, Reduktion der Infektionsraten	Siah 2011, Li 2006, Verdu-Soriano 2004

[1] Dissemmond J, Böttrich JG, Braunwarth H, Hilt J, Wilken P, Münter KC. Evidence of silver in wound care - Meta-analysis of clinical trials of 2000-2015. JDDG 2017, 15(5): 524–536

## Status Quo zur Evidenzdiskussion

### Systematische Literaturrecherche Januar 2010 – August 2021:<sup>1</sup>

- 407 Treffer insgesamt (systematische Recherche & manuelle Suche (n=39))
- 73 Publikationen gesichtet und gescreent
- 34 Publikationen qualitativ analysiert

Anzahl	Studienart
10	Übersichtsarbeiten/Reviews
14	Randomisiert kontrollierte Studien (RCT)
7	Klinische Studien
2	Fallberichte
1	Keine Angabe
<b>34</b>	<b>Gesamt</b>

[1] H. Braunwarth, H. Brill, P. Engels, F. Schümmelfeder, P. Wilken. Antimikrobielle Therapie lokal infizierter oder infektionsgefährdeter Wunden – Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche zur klinischen Evidenz und zu Bewertungskriterien silberhaltiger Wundverbände. WUNDmanagement 2023; 17(1):12– 23

## Status Quo zur Evidenzdiskussion

- Ergebnisse für **verschiedene Arten chronischer und akuter Wunden** (einschl. SSI)<sup>1</sup>
- **Mortalität:** keine Ergebnisse in direktem Zusammenhang mit dem Wundverband
- **Morbidität:**
  - **Reduktion der Inzidenz/klinischen Zeichen einer Infektion**
  - Reduktion der Konzentration pathogener Keime/bakteriellen Last
  - Klinische Zeichen einer Verbesserung der Wundheilung
  - Reduktion von (Wund-)Schmerz
  - Reduktion von Wundgeruch, Exsudation, Bewegungseinschränkung
  - Vermeidung von Komplikationen wie postchirurgische Infektion/Reinfektion
  - Zur Wundheilung – heterogene Bezeichnung der Endpunkte
    - **Wundverschluss oder Reduktion der Wundfläche**
    - Abgeheilte/epithelisierte Wunden (Anzahl od. %)
    - (Heilungs-)zeit/rate bis zum (vollständigen) Wundverschluss (>95% Epithelisierung)
  - **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

[1] H. Braunwarth, H. Brill, P. Engels, F. Schümmelfeder, P. Wilken. Antimikrobielle Therapie lokal infizierter oder infektionsgefährdeter Wunden – Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche zur klinischen Evidenz und zu Bewertungskriterien silberhaltiger Wundverbände. WUNDmanagement 2023; 17(1):12– 23

# Klinische Prüfung und Bewertung von Endpunkten

## Kritische Übersicht der in Studien erfassten Endpunkte (EWMA 2010<sup>1</sup>)

### Valide Endpunkte der Wundheilung:

- **Wundverschluss = vollständige Epithelisierung = wichtigster Endpunkt bzgl. Heilung eines Ulcus cruris.**
- **Reduktion der Wundfläche**
- **≥ 50%ige Reduktion der Wundfläche**

### Mögliche Endpunkte

- Wound closure defined as total epithelialization without discharge is the most important end point with regard to healing of an ulcer. But it has to be confirmed by an independent source (photography) and with a sufficient follow up to confirm healing randomized trials in wound healing
- Wound area reduction is a valid end point with regard to wound healing but it has to be confirmed by tracing and include a predefined relevant cut off ...
- There is enough evidence to support the use of a 50% reduction in wound surface area over time as a useful outcome, provided that the initial wound size and measurement technique is taken into consideration.

[1] Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds Recommendations to improve the quality of evidence in wound management. Recommendations to improve the quality of evidence in wound management A EWMA Patient Outcome Group Document. JOURNAL OF WOUND CARE 2010,19(6): 238-268

## Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs) <sup>1</sup>

- Bestmögliches Studiendesign.  
CAVE: **RCTs = Positivselektion der Patienten ≠ Realität.**
- „Chronische Wunde“ für die Bewertung von Evidenz oft problematisch:
  - Symptom verschiedener Grunderkrankungen,
  - Verschiedene Heilungsstadien werden durchlaufen
  - unterschiedliche Therapieansätze, die aufeinander aufbauen.
- Ein-/Ausschlusskriterien für homogene Studienpopulation, viele typische und klinisch-reale Wund-Patienten fallen raus, wg. (schwer vergleichbarer) Komorbiditäten oder langer Wundanamnese
- **Abheilung/Wundheilung/Wundverschluss nicht für alle Wundverbände ein adäquater Endpunkt.**
- **„Klinisch relevante Endpunkte wie Lebensqualität, Schmerzfreiheit oder sukzessive Reduktion der Wundgröße und/oder Reduktion des Antibiotikaverbrauchs spielen in der bisherigen Betrachtung eine untergeordnete Rolle [6, 7].“**

[1] Stürmer EK, Dissemond J. Evidenz in der lokalen Therapie chronischer Wunden: Was ist gesichert? Akt. Dermatologie 2021; 47: 314-322.

# Begrenzte Anzahl von klinischen Studien mit Infektion als Endpunkt<sup>1</sup>

Seite 14 – Ins Deutsche übersetzt.

**Frage 4: Kann die Auflösung einer Infektion als Endpunkt in Wundheilungsstudien verwendet werden?**

- "Verhinderung einer klinischen Infektion oder klinische Behebung einer Infektion als primärer Endpunkt"
- "Wundheilung als eine Art primärer Endpunkt ist akzeptabel ... muss ... so konzipiert sein, dass die Korrelation zwischen der antimikrobiellen Intervention und dem Ergebnis validiert werden kann."
- "Eine Wundinfektion sollte durch das Vorhandensein klinischer Anzeichen und Symptome einer Entzündung definiert werden und kann durch verschiedene Laborparameter unterstützt werden."
- "Forscher sollten sich an die Standardforschungsrichtlinien halten."

Seite 27 – Ins Deutsche übersetzt

**"Der primäre Endpunkt sollte entweder als Verhinderung einer klinischen Infektion, klinische Auflösung einer Infektion oder Auflösung einer Wundinfektion definiert werden."**

[1] Probst S, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Lipsky BA, Ousey K, Peters EJG. Antimicrobials and Non-healing Wounds: An Update. J Wound Management, 2022;23(3 Sup1):S1-S33. DOI:10.35279/jowm2022.23.03.sup01

# Stärke und Limitationen der aktuellen Evidenzbasis<sup>1</sup>

Seite 12 – Ins Deutsche übersetzt:

**Begrenzte Anzahl klinischer Studien:**

**Auflösung (Resolution) einer Infektion als ein Endpunkt, insbesondere bei DFU**

**Frage 3: „Welche Endpunkte brauchen wir, um den Einsatz topischer und lokaler antimikrobieller Behandlungen bei nicht heilenden Wunden zu rechtfertigen?“**

- "Um den Einsatz topischer und lokaler antimikrobieller Behandlungen bei nicht heilenden Wunden zu rechtfertigen, schlagen wir vor, dass Studien in erster Linie **die Endpunkte Prävention oder Behebung einer Infektion** verwenden."
- „Die Verwendung erhöhter Heilungsraten oder kürzerer Heilungszeiten als primäre Endpunkte ist ebenfalls zulässig, aber die Studie muss dann angemessen konzipiert sein, damit die Korrelation zwischen der antimikrobiellen Intervention und dem Ergebnis validiert werden kann. Als ... "

[1] Probst S, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Lipsky BA, Ousey K, Peters EJG. Antimicrobials and Non-healing Wounds: An Update. J Wound Management, 2022;23(3 Sup1):S1-S33. DOI:10.35279/jowm2022.23.03.sup01

# Begrenzte Anzahl von klinischen Studien mit Infektion als Endpunkt?<sup>1</sup>

Seite 13 – Ins Deutsche übersetzt.

**Frage 4: Kann die Auflösung einer Infektion als Endpunkt in Wundheilungsstudien verwendet werden?**

- "Wir denken, dass die **Auflösung einer Wundinfektion ein gültiger Endpunkt** in einer Wundheilungsstudie ist und dass **klinische Parameter für die Definition einer Wundinfektion verwendet** werden sollten. Die **Auflösung der Infektion** ist ein klinisch wichtiger Faktor für die Heilung und könnte ein wertvoller Endpunkt in einer RCT sein."
- „Wie bereits erwähnt, sind die üblicherweise verwendeten Endpunkte Wundverschluss, Heilungsrate, Zeit bis zur vollständigen Heilung, Epithelisierung, Lebensqualität und Wundumgebung alle nur bis zu einem gewissen Grad vom Vorhandensein einer Infektion abhängig.“
- „**Der kritische Punkt ist, wie die Infektion bewertet werden sollte.**“

[1] Probst S, Apelqvist J, Bjarsholt T, Lipsky BA, Ousey K, Peters EJG. Antimicrobials and Non-healing Wounds: An Update. J Wound Management, 2022;23(3 Sup1):S1-S33. DOI:10.35279/jowm2022.23.03.sup01

## Evidenzbasierte Medizin

- **Aktuell Fokus auf wissenschaftlicher Evidenz mit RCT (Goldstandard) & Systematischen Reviews**
- **Die bestverfügbare Evidenz als (alleiniger) Maßstab ist nicht konsensfähig.<sup>1</sup>**
  - Notwendigkeit des **Expertenaustausches/-konsens** zur bestverfügbaren Evidenz auf Basis der **evidenzbasierten Medizin (EBM)** mit RCTs und Real-life/world-Studien.
  - Definition von Studiendesign und **Evidenzbewertung** mit adäquaten Endpunkten **nach Zweckbestimmung und medizinischem Therapieziel.**
  - 100%ige Epithelisierung, Wundheilung nicht immer adäquat.
  - Berücksichtigung der Besonderheiten **„Symptom Wunde“ & „intermediäre Lokalthherapie“**
  - **Relevante WAR für nur intermediär angewendete Wundprodukte**

[1] Die ICW stützt diesen Gedanken. Erfurt-Berge et al. Stellenwert klinischer Studien in der Wundversorgung: Eine Stellungnahme der Initiative Chronische Wunden (ICW) e.V. WundManagement 6(15) 2021:286-291;

# Evidenzbasierte Medizin

- Unzureichende Diskussion zu ethischen Aspekten und zur Nutzung von Ressourcen sowie verfügbaren Evidenzdaten (z.B. Real-Life-/World-Data).
- Dies gilt insbesondere für die intermediäre, lokale, antimikrobielle Therapie mit Wundverbänden bei infizierten Wunden oder Wunden mit dem Risiko/Anzeichen einer lokalen Infektion!
- Berücksichtigung der Bedürfnisse der Patienten und ihrer Wunden in Form patientenrelevanter Outcomes (PROs)
- Verschiedene internationale Empfehlungen für silberhaltige Wundverbände.<sup>1</sup>
- Nationale Empfehlung von Silber als antiseptischer Wirkstoff neben anderen.<sup>2,3</sup>

[1] International Wound Infection Institute (IWII) Wound Infection in Clinical Practice. Wounds International. 2022.

[2] Standards für die Diagnostik und Therapie chronischer Wunden; Stand 2020; Initiative Chronische Wunden e.V.

[3] Kramer A, Dissemond J, Willy C et al. Konsensus: Auswahl von Wundantiseptika - Aktualisierung des Experten-konsensus 2018 WundManagement 2019; 13 Suppl. 1:5-21.

## Bewertungsgrundsätze für lokale antimikrobielle Wundauflagen<sup>1</sup>

### Bewertungskriterien zur klinischen Evidenz

- I. Nachweis der antimikrobiellen Wirksamkeit in vitro für  $\geq$  zwei wundrelevante Keime.
- II. Nachweis des **medizinischen Nutzens** auf Basis der Technologie des Herstellers.

#### **A) Mindestens eine vergleichende RCT (Evidenzstufe Ib)**

- **Primärer Endpunkt**, z.B.  
**Reduktion der Anzahl der klassischen Infektionszeichen**  
(Rubor, Tumor, Dolor, Calor, Functio laesa)
- **Sekundäre Endpunkte**, z.B.
  - Absolute/relative Reduktion der Wundoberfläche (cm<sup>2</sup> oder %) oder Wundverschluss
  - Reduktion der Anzahl klinischer Infektionszeichen
  - Reduktion der Anzahl kritisch kolonisierter Wunden
  - Reduktion der Keimzahl
  - Wundverschlussrate bei Studienende (cm<sup>2</sup>/Tag)
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität etc.

[1] Bundesverband Medizintechnologie e.V. (2021). BVMed-Positionspapier Bewertungskriterien zur klinischen Evidenz [Internet]. [zitiert 29.03.2023]. Verfügbar unter: <https://www.bvmed.de/download/2021-05-21-pospabewertungskriterien-klinische-evidenz.pdf>.

# Bewertungsgrundsätze für lokale antimikrobielle Wundauflagen<sup>1</sup>

## Bewertungskriterien zur klinischen Evidenz

II. Nachweis des medizinischen Nutzens auf Basis der Technologie des Herstellers

### **B) Andere nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV) und Beobachtungsstudien:**

- Verschiedene Endpunkte, z.B.
  - Infektionsvermeidung/-bekämpfung
  - Handling
  - Mazerationsvermeidung
  - Heilungs-/Tragedauer
  - Geruchsminderung
  - Reduktion der Schmerzen
  - etc. oder

### **C) Metaanalyse der Technologie (Evidenzstufe Ia)**

[1] Bundesverband Medizintechnologie e.V. (2021). BVMed-Positionspapier Bewertungskriterien zur klinischen Evidenz [Internet]. [zitiert 29.03.2023]. Verfügbar unter: <https://www.bvmed.de/download/2021-05-21-pospapbewertungskriterien-klinische-evidenz.pdf>.

# Bewertungsgrundsätze für lokale antimikrobielle Wundauflagen<sup>1</sup>

## Technologien:

- **Technologie = Kombination der additiven Komponente und einem Trägermaterial**
  - **Trägermaterialien** sind z. B. Polyurethanschaumstoff unterschiedlicher Porengröße und -struktur, Alginat, Fasern, Gelverbindungen oder amorphe Hydrogele.
  - Als **additive Komponente** dienen z. B. antimikrobielle Komponenten, wie z. B. Silber oder Silberverbindungen, Polihexanid (PHMB), Iod oder Iod-Verbindungen sowie verschiedene wundheilungsfördernde Zusätze wie z. B. Kollagen.

- **Die spezifische wundheilungsfördernde Wirkung ergibt sich aus der Kombination des jeweiligen Trägermaterials und der additiven Komponente.**

Dabei ist es für den medizinischen Nutzen unerheblich, um welche Variante eines Wundverbandes, z. B. Schaumstoffverband oder Faserverband mit oder ohne Haftrand, es sich handelt.

Sofern das wundseitige Trägermaterial die gleichen Eigenschaften besitzt, ist der Nachweis des medizinischen Nutzens für eine Produktvariante ausreichend. Damit soll vermieden werden, dass für unterschiedliche Produktvarianten bei gleicher Nutzung weitere aufwändige Studiennachweise zu erbringen sind.

[1] Bundesverband Medizintechnologie e.V. (2021). BVMed-Positionspapier Bewertungskriterien zur klinischen Evidenz [Internet]. [zitiert 29.03.2023]. Verfügbar unter: <https://www.bvmed.de/download/2021-05-21-pospabewertungskriterien-klinische-evidenz.pdf>.

## Zur klinischen Prüfung und Bewertung

- Bewertung der medizinischen Notwendigkeit und des therapeutischen Nutzens nach EBM. Bereits vorliegende Evidenz sollte auch aus ethischer Sicht berücksichtigt werden.
- Weitere Endpunkte sollten neben dem kompletten Wundverschluss berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für nur intermediär angewendete Wundverbände.

Begründung:

- Ein kompletter Wundverschluss tritt erst spät, weit nach der empfohlenen Anwendungsdauer, ein: z.B. Post-Operative Wunden 8 Wochen, Dekubitalulzera 12 Wochen, Diabetische Fußulzera 17 Wochen, ischämische Ulzera 20 Wochen.  
Median (über alle Patienten/Wundarten n=15.029): 21 Wochen.  
Abheilungsrate: 45% nach 18 Wochen und 80% nach 65 Wochen<sup>3</sup>
- In der Bewertung sollte auch die Zweckbestimmung des Medizinproduktes berücksichtigt werden, ebenso wie das medizinische Therapieziel: Im Fall antimikrobieller Wundverbände, z.B. die Reduktion klinischer Infektionszeichen und die Reduktion der Wundfläche

[2] <https://www.bvmed.de/de/bvmed/publikationen/broschueren-moderne-wundversorgung-stand01.05.2021>;

[3] Pfeffer et al. Die Vernetzung chirurgischer Wundzentren mit Hilfe eines neuen EDV-Dokumentationssystem. Der Chirurg 72;2001:1458-1463

## Fazit<sup>1-2</sup>

- **Die Positionspapiere zur Anregung und Unterstützung Experten-Austausch und -Diskussion.**
- **Berücksichtigung der Besonderheiten des Symptoms „Wunde“.**
- **Der Wundverschluss ist weiterhin „Goldstandard“, andere wundrelevante Endpunkte werden diesem gleichgestellt.**

Dies gilt insbesondere für nur intermediär im Rahmen der phasengerechten Therapie angewendete Wundverbände, wie z.B. antimikrobielle, silberhaltige Wundverbände.

- **Der Nachweis des Nutzens wird auf Basis der jeweiligen Technologie erbracht.**

[1] Bundesverband Medizintechnologie e.V. (2021). BVMed-Positionspapier Bewertungskriterien zur klinischen Evidenz [Internet]. [zitiert 29.03.2023]. Verfügbar unter: <https://www.bvmed.de/download/2021-05-21-pospabewertungskriterien-klinische-evidenz.pdf>; [2] <https://www.bvmed.de/de/bvmed/publikationen/broschueren-moderne-wundversorgung-Stand01.05.2021>;

# Ausblick

## 1. Aus der Stellungnahme der ICW zu möglichen Endpunkten zum „Heilungsfortschritt“<sup>1</sup>

- Kompletter Wundverschluss
- **Alternativen zum „Wundverschluss“**
  - Reduktion der Wundfläche während der Beobachtungszeit
  - Geschwindigkeit der Reduktion der Wundfläche
  - Verbesserung der Wundsituation (klinischer Zustand der Wunde)
    - Reduktion von Fibrinbelägen und Nekrosen
    - Zunahme von Granulationsgewebe
    - Reduktion der Bakterienlast
    - Reduktion von Exsudat/Änderung in der Zusammensetzung des Exsudates
    - Verbesserung des Durchblutungsstatus oder der Sauerstoffversorgung im Gewebe

## 2. Systematisches Review zur prozentualen Reduktion der Wundfläche als valider Surrogatparameter zur Wundheilung bei chronischen Wunden<sup>2</sup>

[1] Erfurt-Berge et al. Stellenwert klinischer Studien in der Wundversorgung: Eine Stellungnahme der Initiative Chronische Wunden (ICW) e.V. WundManagement 6(15) 2021:286-291; [2] Lammert A, Kiehlmeier S, Dissemond J. Percentage wound area reduction as a valid surrogate for complete wound healing of chronic wounds - A review of clinical trials; submitted

## Versorgungsrealität und Evidenz

Dies ist in Übereinstimmung mit anderen Autoren, z. B. Augustin 2012<sup>1</sup>, Price 2014<sup>2</sup>

„... Wundtherapeutika [sind] für unterschiedliche Zielsetzungen und nur in bestimmten Heilungsphasen medizinisch notwendig ... oder auch phasengerecht sequentiell angewendet werden. Dementsprechend gibt es eine Vielzahl von Endpunkten, die aus versorgender Sicht medizinisch sinnvoll sind, dabei aber nicht dem „Goldstandard“ des Endpunktes einer kompletten Wundabheilung (wound closure) entsprechen. Dies gilt insbesondere für die lokale antimikrobielle Wundtherapie, da hier die Infektionskontrolle und die erfolgreiche Bekämpfung der Infektion durch eine antibakterielle Wirksamkeit für den weiteren Wundheilungsverlauf maßgeblich ist.“

Klinisch relevante Endpunkte sind abhängig vom jeweiligen Behandlungsziel und der Intervention.

**Konsensfindung zur Bewertung lokaler antimikrobieller Wundverbände mit medizinisch sinnvollen, therapiegerechten Endpunkten in klinischen Studien.**

[1] Augustin M. Praxisbeispiele zu klinischen Studien mit Medizinprodukten und deren Anwendung: Wundversorgung. Z.Evid.Fortbild. Qual.Gesundh.wesen (ZEFG) 2012(10): 347-353; [2] Price P, Gottrup F, Abel M. Study recommendations for clinical investigations in leg ulcers and wound care. J Wound Care 2014; 23: 5, S1–S36.

## Aktuelles IGES-Whitepaper zum Thema



Wolff LL, Tschechowski D, Mayer MF et al.  
Ambulante Lokalbehandlung von infizierten Wunden und Wunden mit dem Risiko oder Anzeichen einer lokalen Infektion heute und morgen.

Whitepaper. IGES Institut GmbH. Berlin, April 2023

Infos und Download Whitepaper:  
[www.iges.com/wundauflagen](http://www.iges.com/wundauflagen)



# Vielen Dank!

Dr. rer. nat. Patricia Wilken  
Medical Advisor  
URGO GmbH

Mail: [p.wilken@urgo.de](mailto:p.wilken@urgo.de)  
Mobil: 0172 669 8708