

WUND MANAGEMENT

Sonderdruck

*B. Binder, J. Dissemond, G. Hämmerle, M. Hintner,
S. Koller, P. Kurz, A. Pötscher, R. Strohal*

*Leitfaden zur Behandlung chronischer
Wunden mit polyabsorbierenden TLC-Sucrose
Octasulfat-Wundauflagen*

*Guideline for the treatment of chronic wounds
with polyabsorbent TLC-Sucrose Octasulfate
wound dressings*

WUNDmanagement 2021; 15(4):181-190.

ÜBERSICHTSARBEIT

Leitfaden zur Behandlung chronischer Wunden mit polyabsorbierenden TLC-Sucrose Octasulfat-Wundauflagen

Guideline for the treatment of chronic wounds with polyabsorbent TLC-Sucrose Octasulfate wound dressings

B. Binder, J. Dissemond, G. Hämmerle, M. Hintner, S. Koller, P. Kurz, A. Pötscher, R. Strohal

ZUSAMMENFASSUNG

In der modernen Wundversorgung spielt neben der Kausaltherapie der chronischen Wunde die phasengerechte Ausrichtung des Behandlungsregimes eine wesentliche Rolle. Polyabsorbierende TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen decken dabei aufgrund ihres zweifachen Wirkmechanismus gleich mehrere Aspekte der Wundbehandlung ab und sind deshalb für chronische Wunden von der Reinigungsphase bis zur Abheilung geeignet.

Die gute Wirksamkeit der unterschiedlichen Komponenten von TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen wurde bereits in zahlreichen klinischen Studien mit hohem Evidenzgrad nachgewiesen und durch eine Anwenderbeobachtung für den klinischen Alltag bestätigt. Auf Basis publizierter Evidenz und klinischer Erfahrungen wurde daher ein praxisrelevanter Leitfaden zur Anwendung dieser Wundauflagen bei chronischen Wunden unterschiedlicher Genese, wie Ulcera cruris, diabetischen Fußulzera und oberflächlichen Dekubitalulzera bis Grad 2 entwickelt. Demnach eignen sich polyabsorbierende TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen bei nicht-infizierten Wunden in allen Wundheilungsphasen unter adäquater Kausaltherapie. Notwendige Maßnahmen zur Wundreinigung, dem Debridement sowie gegebenenfalls zum Wundrandschutz sind zudem zu berücksichtigen. Ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn wirkt sich dabei positiv auf die Heilungsprognose und die Heilungsgeschwindigkeit aus und ist somit mit einem medizinökonomischen Vorteil verbunden. Positiv ist ferner zu bewerten, dass die Behandlung nach eingangs ärztlicher Unterweisung durch den Patienten oder Angehörige vielfach selber durchgeführt werden kann. Gemäß Anwendung der Wundauflagen nach dem empfohlenen Behandlungsalgorithmus, können diese bei positiven Behandlungseffekten bis zur Abheilung angewendet werden.

B. Binder

Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

J. Dissemond

Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen

G. Hämmerle

Wundambulanz, LKH Bregenz, Österreich

M. Hintner

Wound Care Connection, Hall in Tirol, Österreich

S. Koller

Leitung Wundmanagement Pflege, Landesklinikum Melk, Österreich

P. Kurz

WPM Wund Pflege Management GmbH, Bad Pirawarth, Österreich

A. Pötscher

Wundzentrum Wien 22, Wien, Österreich

R. Strohal

Abteilung für Dermatologie und Venerologie, LKH Feldkirch, Akademisches Lehrspital, Österreich

lagen bei chronischen Wunden unterschiedlicher Genese, wie Ulcera cruris, diabetischen Fußulzera und oberflächlichen Dekubitalulzera bis Grad 2 entwickelt. Demnach eignen sich polyabsorbierende TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen bei nicht-infizierten Wunden in allen Wundheilungsphasen unter adäquater Kausaltherapie. Notwendige Maßnahmen zur Wundreinigung, dem Debridement sowie gegebenenfalls zum Wundrandschutz sind zudem zu berücksichtigen. Ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn wirkt sich dabei positiv auf die Heilungsprognose und die Heilungsgeschwindigkeit aus und ist somit mit einem medizinökonomischen Vorteil verbunden. Positiv ist ferner zu bewerten, dass die Behandlung nach eingangs ärztlicher Unterweisung durch den Patienten oder Angehörige vielfach selber durchgeführt werden kann. Gemäß Anwendung der Wundauflagen nach dem empfohlenen Behandlungsalgorithmus, können diese bei positiven Behandlungseffekten bis zur Abheilung angewendet werden.

SCHLÜSSELWÖRTER

Wundheilung, chronische Wunden, TLC-Sucrose Octasulfat, polyabsorbierende Wundauflage

SUMMARY

In modern wound care, causal therapy and phase-adapted topic treatment regimens play a major role for the treatment of chronic wounds. Due to their dual mechanism of action, polyabsorbent TLC-sucrose octasulfate wound dressings cover several aspects of wound treatment at the same time. Thus, they are suitable for chronic wounds from the initial inflammatory phase to healing.

The good effectiveness of the various components of TLC-sucrose octasul-

Korrespondierender Autor

Prim. Univ.-Prof. Dr. med.

Robert Strohal

Landeskrankenhaus Feldkirch
Carinagasse 45-47

A-6800 Feldkirch

E-Mail: robert.strohal@lkhf.at

Interessenkonflikt

Die Erstellung des vorliegenden Leitfadens wurde durch die Firma URGO GmbH, Sulzbach, Deutschland finanziell unterstützt.

Zitierweise

B. Binder, J. Dissemond, G. Hämmerle, M. Hintner, S. Koller, P. Kurz, A. Pötscher, R. Strohal. Leitfaden zur Behandlung chronischer Wunden mit polyabsorbierenden TLC-Sucrose Octasulfat-Wundauflagen. WUNDmanagement 2021; 15(4):181-190.

Manuskriptdaten

Eingereicht: 18.3.2021

Revidierte Fassung

angenommen: 1.7.2021

fate wound dressings has been already proven in numerous clinical trials with a high degree of evidence. Furthermore, results have been confirmed by an observational study for daily clinical practice. On the basis of currently published evidence and clinical experience, a best clinical use guideline for the application of these wound dressings in chronic wounds of different genesis, such as leg ulcers, diabetic foot ulcers and superficial pressure ulcers up to grade 2, has been developed. Accordingly, polyabsorbent TLC-sucrose octasulfate wound dressings are suitable for non-infected wounds in all phases of wound healing, given that adequate causal therapy as well as wound cleansing and debridement are provided. Furthermore, additional wound edge protection might be required. Thereby, an earliest possible start of therapy has been proven to be advantageous regarding healing prognosis and time to wound closure, and thus is associated with a medical economic advantage. Another positive aspect reflects that the treatment can often be carried out by the patients or relatives themselves after initial medical instruction. In accordance with the treatment algorithm, the wound dressings can be used until healing is complete.

KEYWORDS

Wound healing, chronic wounds, TLC-sucrose octasulfate, polyabsorbent wound dressing

Einleitung

Die moderne Behandlung chronischer Wunden richtet sich nach der jeweiligen Ursache der Wundheilungsstörung und besteht neben der topischen Behandlung ebenfalls aus der kausalen Therapie der Wunde [1–3]. Das Prinzip der feuchten Wundbehandlung bildet dabei nach wie vor die wissenschaftliche Grundlage der heutigen Wundtherapie [4–6]. Demnach richtet sich die Behandlung der Wunde nach den verschiedenen Phasen der Wundheilung, wobei das Behandlungsregime entsprechend der Heilungsphasen unterschiedliche Voraussetzungen erfüllen muss. Diese können beispielsweise nach dem M.O.I.S.T.-Prinzip (Moisture balance, Oxygen, Infection control, Support, Tissue management) ausgerichtet sein und auf Exsudatkontrolle (M), Sauerstoffversorgung (O), Infektionskontrolle (I), Unterstützung des Heilungsprozesses (S) oder das Debridement (T) fokussieren [7].

Einige der Verbandmittel sind für mehrere Wundheilungsphasen gleichermaßen gut geeignet. Dazu zählen unter anderem polyabsorbierende TLC-Wundauflagen (TLC = technology lipido-colloid) mit dem Kaliumsalz von Sucrose Octasulfat (nano oligosaccharide factor, NOSF)*. Sucrose Octasulfat unterstützt den Wundheilungsprozess durch seine Matrixmetalloproteasen-bindenden Eigenschaften. Matrixmetalloproteasen (MMP) sind Enzyme, die zu Beginn des physiologischen Wundheilungsprozesses für den raschen Abbau von zerstörtem Gewebe sorgen. Ihre Aktivität wird durch ein sensibles Gleichgewicht aus MMP und ihren Inhibitoren, den sogenannten TIMP (tissue inhibitors of metalloproteinases), reguliert. In chronischen Wunden ist dieses Gleichgewicht gestört und MMP sind über die initiale Wundheilungsphase hinaus übermäßig aktiv. Dadurch werden u. a. Wachstumsfaktoren und Bestandteile der neugebildeten extrazellulären Matrix permanent abgebaut, infolgedessen persistieren dauerhaft Entzündungen. Zudem liegen die MMP-Konzentrationen unabhängig von Ätiologie und Heilungsprognose der chronischen Wunden generell höher im Vergleich zu akuten Wunden [8–11]. So wurden Wundheilungsverzögerungen aufgrund erhöhter MMP-Konzentrationen bereits bei diabetischen Fußulzera (DFU) [12–15], venösen Unterschenkelulzera (venous leg ulcers, VLU) [8, 10, 11, 16, 17], Druckulzera (pressure ulcers, PU) [18] sowie chronifizierten akuten Wunden [19, 20] nachgewiesen. Je höher die MMP-Konzentrationen dabei zu Behandlungsbeginn lagen, desto langsamer heilten die Wunden [8, 14, 21]. Ebenso wiesen Wunden mit schlechten Heilungsprognosen höhere MMP-Konzentrationen auf.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Wundheilung wird im Fall der modernen TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen durch das polyabsorbierende Trägermaterial bedient. Es sorgt für eine hohe Absorption von Exsudat und Fibrin und trägt so zur Exsudatkontrolle und dem autolytischen Debridement bei. Klinische Evidenz für die Wirksamkeit der seit 2011 am österreichischen Markt verfügbaren TLC-Sucrose-Octasulfat-Wund-

auflagen wurde bereits durch zahlreiche Studien für chronische Wunden unterschiedlicher Genese erbracht [22, 23].

Zum besseren Verständnis werden im Folgenden zunächst die Produkteigenschaften und der Wirkmechanismus der polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen erläutert. Ferner werden die bislang vorliegende klinische Evidenz sowie die Erfahrungen aus der alltäglichen klinischen Praxis anhand einzelner Patientenfälle vorgestellt. Auf Grundlage dieser Daten diskutierte ein österreichisches Expertengremium die Anwendungsmöglichkeiten und Limitationen der polyabsorbierenden Wundauflagen für die Behandlung chronischer Wunden. Da bisher ein einheitlicher Leitfaden für die klinische Anwendung der polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen fehlt, entwickelte das Expertengremium einen Behandlungsalgorithmus zur einfachen und sicheren Verwendung dieser Wundauflagen in der klinischen Routine.

Polyabsorbierende Wundauflagen mit TLC-Sucrose Octasulfat

Die polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen sind mit und ohne Silikonhafrand erhältlich, als Komresse ist das Verbandmittel auf die Wundgröße zuschneidbar.

Zusammensetzung gemäß Herstellerangaben

TLC-Sucrose Octasulfat

Die TLC-Matrix setzt sich aus Carboxymethylzellulose und lipophilen Substanzen zusammen. Darin eingebracht ist das Kaliumsalz von Sucrose Octasulfat. TLC-Sucrose Octasulfat bildet die Wundkontaktfläche.

Polyabsorbierende Polyacrylatfasern

Die Faserhülle aus Polyacrylatpolymeren weist eine hohe Affinität zu Fibrin auf und bindet in hohem Maße Exsudat, Fibrin und Zelltrümmer. Unter Gelbildung wird das Wundsekret aufgenommen und in das Faserninnere abgeleitet. Dort sorgt ein Acrylkern für eine hohe Reißfestigkeit der Wundauflage auch im gelierten Zustand.

Wasserabweisender Träger

Je nach Präparat schließt ein wasserabweisender Träger mit eingearbeitetem, hochabsorbierendem Vlies die Oberfläche des Verbandmittels ab.

* auf dem deutschsprachigen Markt unter den Markennamen UrgoStart Plus, UrgoStart Plus Border und UrgoStart Plus Komresse erhältlich (Fa. URGO GmbH, Sulzbach, Deutschland)

Wirkmechanismus

Polyabsorbierende TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen wirken über zwei verschiedene Mechanismen, die in unterschiedlichen Phasen des Wundheilungsprozesses relevant sind. In der Reinigungsphase nehmen die Polyacrylatfasern fibrinöse Beläge und Exsudat aus der Wunde auf und sorgen für die Wundreinigung. Überschüssige MMP werden aus der Wunde entfernt. Insbesondere in der Granulations- und Epithelisierungsphase verringert TLC-Sucrose Octasulfat die MMP-Konzentration in der Wunde. So nehmen signifikant die MMP-Gesamtaktivität sowie die MMP1-Aktivität ab, und der Abbau der extrazellulären Matrix wird verlangsamt [24, 25]. Dadurch wird der physiologische Wundheilungsprozess nachweislich unterstützt [26]. Ferner wirkt die TLC-Matrix stimulierend auf die Fibroblastenproliferation [27].

Aufgrund dieses phasenübergreifenden Wirkmechanismus können polyabsorbierende Wundauflagen mit TLC-Sucrose Octasulfat in allen Heilungsphasen von der Reinigungsphase bis zur Abheilung eingesetzt werden.

Indikationen

Die Behandlung mit polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen ist bei exsudierenden chronischen sowie chronifizierten akuten Wunden empfohlen. Dazu zählen

- Ulcera cruris,
- diabetische Fußulzera (DFU) und
- Dekubitalulzera.

Bei Dekubitalulzera liegt gute Evidenz für die Wirksamkeit bis Grad 2 (internationales Klassifizierungssystem für Dekubitus des National Pressure Ulcer Advisory Panels und European Pressure Ulcer Advisory Panels NPUAP/EPUAP [28]) vor, bei tieferen Ulzera bestehen nach Expertenmeinung derzeit keine ausreichenden Erfahrungswerte für eine Anwendungsempfehlung [22].

Voraussetzung für die erfolgreiche topische Behandlung jeder Wundentität ist, dass zunächst die Kausaltherapie der Grunderkrankung erfolgt, wie beispielsweise durch Druckentlastung bei DFU oder Dekubitus sowie mittels Kompression bei Ulcus cruris venosum. Zudem sind eine gute Wundbettvorbereitung sowie ggf. die adäquate Antiseptik essentiell.

Kontraindikationen

- Stark blutende Wunden,
- tumorinduzierte Wunden,
- fistelartige Wunden, welche eine tiefliegende Eiterbildung (Abszess) zeigen,
- nekrotische Wunden,
- Überempfindlichkeit gegen das Verbandmittel.

Kombinationsmöglichkeiten mit polyabsorbierendem TLC-Sucrose Octasulfat

Gemäß Produktinformation können polyabsorbierende Wundauflagen mit TLC-Sucrose Octasulfat in Kombination mit einer Kompressionstherapie angewendet werden. Generell wird die gleichzeitige Anwendung von Cremes, Salben oder Emulsionen nicht empfohlen.

Evidenz zur Wirksamkeit polyabsorbierender TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen

Für beide Komponenten der polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen – dem TLC-Sucrose Octasulfat sowie den polyabsorbierenden Polyacrylatfasern – wurde die Wirksamkeit bereits vielfach in klinischen Studien untersucht [29–35]. Seit 2019 liegen zudem Studienergebnisse zur Kombination aus TLC-Sucrose Octasulfat mit polyabsorbierenden Polyacrylatfasern vor [23, 36].

Obwohl heterogene und oftmals multifaktoriell bedingte Wundentitäten sowie Komorbiditäten die Durchführung und Auswertung von Studien vielfach erschweren, konnten für alle Komponenten Daten mit sehr hoher Evidenz gewonnen werden. Die Untersuchungen umfassen dabei sowohl offene randomisierte kontrollierte Studien (randomised controlled trials, RCT) als auch zwei doppelblinde RCT sowie prospektive, offene, einarmige Studien (Tab. 1). Weiterhin wurden eine retrospektive Kohortenstudie und Anwenderbeobachtungen durchgeführt. In allen Untersuchungen erfolgte ein Behandlungsregime gemäß Standardversorgung einschließlich Druckentlastung oder Kompression nach Ermessen des jeweiligen Studienzentrums oder gemäß Studienprotokoll.

Studien zur Komponente TLC-NOSF (nicht polyabsorbierend)

In der ersten mit TLC-NOSF durchgeführten RCT zu Ulcus cruris venosum mit 117 eingeschlossenen Patienten, der WHAT-

Studie, wurde die Nicht-Unterlegenheit von TLC-NOSF gegenüber einer Kollagen-Cellulose-Wundauflage untersucht [35]. Für die TLC-NOSF-Gruppe wurde eine statistisch signifikant höhere relative Wundflächenreduktion (wound area reduction, WAR; $p < 0,05$) sowie Wundheilungsgeschwindigkeit ($p = 0,029$) dokumentiert. Schmerz und Infektionen traten seltener auf.

In der darauffolgenden, doppelblinden RCT CHALLENGE wurden 187 Patienten mit Ulcus cruris venosum entweder mit TLC-NOSF oder mit TLC ohne NOSF behandelt [32]. Die Therapie mit TLC-NOSF führte zu einer statistisch signifikant höheren WAR ($p = 0,002$) und einem schnelleren Heilungsverlauf ($p = 0,005$). Ferner litten Patienten im TLC-NOSF-Arm seltener unter Schmerzen und Unbehagen ($p = 0,022$) sowie Angst und Depression ($p = 0,037$). In einem erstmals dazu durchgeführten pharmakoökonomischen Modell ergab sich ein erheblicher Kostenvorteil für TLC-NOSF im Vergleich zu TLC für das deutsche Gesundheitswesen [37].

Die SPID-Studie wurde als einarmige Pilotstudie zur Wirksamkeit von TLC-NOSF bei neuropathischem DFU konzipiert [34]. Bei den 33 eingeschlossenen Patienten zeigte sich eine deutliche Unterstützung des Wundheilungsprozesses durch TLC-NOSF.

Diese Daten wurden in der doppelblinden RCT EXPLORER an 240 Patienten mit neuroischämischem DFU bestätigt [29]. Im TLC-NOSF-Arm wurden signifikant mehr Wundverschlüsse verzeichnet als im Kontrollarm unter Behandlung mit derselben TLC-Wundauflage ohne NOSF ($p = 0,002$). Zudem verkürzte sich die mittlere Zeit bis zum Wundverschluss signifikant um 60 Tage ($p = 0,029$). Subgruppenanalysen zu unterschiedlichen DFU-Lokalisationen ergaben konsistente Ergebnisse zugunsten von TLC-NOSF mit Wundverschlussraten zwischen 42,9% und 51,4%. Generell heilten unabhängig von der Art der Lokalisation mehr Wunden unter TLC-NOSF ab als unter TLC. Post-hoc-Analysen belegen für beide Behandlungsmodi eine höhere Wundverschlussrate bei jüngeren DFU [30]. Dabei waren die Wundverschlussraten unter TLC-NOSF für alle Alterskategorien und Lokalisationen höher als unter TLC. Eine pharmakoökonomische Modellierung der Daten bestätigte die wirtschaftliche Überlegenheit von TLC-NOSF gegenüber TLC [38, 39]. Die Kosteneinsparung war da-

bei umso größer, je jünger die behandelten Wunden waren.

Um die Ergebnisse aus den RCT in der klinischen Praxis zu prüfen, wurde mit der REALITY-Studie eine großangelegte, gepoolte Datenanalyse durchgeführt, die acht Anwenderbeobachtungen mit insgesamt 10.220 Patienten zu chronischen Wunden unterschiedlicher Ätiologie umfasste [33]. Verglichen wurden Patienten mit TLC-NOSF-behandelten und anderweitig behandelten Wunden aus der französischen SNIIRAM-Da-

tenbank (SNIIRAM = Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie). Es zeigte sich, dass Wunden mit niedrigerem Schweregrad unabhängig vom Behandlungsregime schneller heilten. Bei Wunden unter TLC-NOSF verkürzte sich die mittlere Heilungsdauer über alle Wundentitäten und Schweregrade hinweg um zirka 100 Tage. Erfolgte der Einsatz direkt ab Therapiebeginn, reduzierte sich die mittlere geschätzte Heilungsdauer noch deutlicher, von 103,7 Tagen (95 %-Kon-

fidenzintervall, KI [98,7; 108,7]) in der Zweitlinientherapie auf 70,2 Tage (95 %-KI [62,3; 78,0]) in der Erstlinientherapie.

Studien zur Komponente TLC mit polyabsorbierenden Polyacrylatfasern

In der RCT EARTH wurden 159 Patienten mit Ulcus cruris venosum und mixtum sowie mindestens 70 % Fibrinbelag eingeschlossen [40]. Im Vergleich zu einer Hydrofiber-Auflage konnte mit einer polyabsorbierenden TLC-Wundauflage

Tabelle 1 (Teil 1): Evidenz aus klinischen Studien zur Wirksamkeit der unterschiedlichen Komponenten der polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen

Studie Studiendesign Indikation	Studienziel Primärer Endpunkt	Anzahl Patienten (Verum/Komparator) Studienort Studiendauer	Ergebnisse
Studien zur Komponente TLC-NOSF (nicht polyabsorbierend)			
WHAT [35] Offene, zweiarmlige, multizentrische RCT VLU	Nicht-Unterlegenheit von TLC-NOSF vs. Kollagen-Cellulose Relative WAR nach 12 Wochen	117 (57/60) Frankreich, Großbritannien 12 Wochen	Mediane WAR signifikant besser unter TLC-NOSF (54,4 % versus 12,9 %, p = 0,0286) Wundheilungsgeschwindigkeit signifikant höher unter TLC-NOSF Schmerz und Infektionen geringer unter TLC-NOSF (5 vs. 18 Patienten)
CHALLENGE [32] Doppelblinde, multizentrische RCT VLU	Überlegenheit von TLC-NOSF vs. TLC Relative WAR nach 8 Wochen	187 (93/94) Frankreich 8 Wochen	Wundheilungsgeschwindigkeit signifikant höher unter TLC-NOSF (p = 0,005) Schmerzen und Unbehagen signifikant geringer unter TLC-NOSF (p = 0,022) Angst und Depression signifikant geringer unter TLC-NOSF (p = 0,037) Kostenvorteil für TLC-NOSF [37]
SPID [34] Prospektive, offene, einarmige, nicht-kontrollierte, multizentrische Pilotstudie neuropathische DFU	Wirksamkeit von TLC-NOSF beim neuropathischen DFU Relative WAR nach 12 Wochen	33 Frankreich 12 Wochen	Zuverlässige Unterstützung des Heilungsprozesses
REALITY [33] Retrospektive Kohortenstudie DFU, Ulcus cruris, Dekubitus	Wirksamkeit von TLC-NOSF im Praxisalltag Wundheilung und Zeit bis zur 50 %-igen Reduktion des PUSH-Scores	10.220 Anzahl eingeschlossener Studien: n = 8 Deutschland, Frankreich 4-20 Wochen oder bis zur Abheilung	Heilungsdauer - je niedriger der Schweregrad, desto schneller die Heilungsdauer - verkürzt bei TLC-NOSF-Einsatz ab Therapiebeginn Mittlere Heilungsdauer unabhängig vom Schweregrad - DFU: 98,1 Tage (95 % KI [88,8; 107,5]) - PU: 119,5 Tage (95 % KI [94,6; 144,3]) - VLU: 112,5 Tage (95 % KI [105,8; 119,3])
EXPLORER [29] Doppelblinde RCT neuroischämische DFU	Überlegenheit von TLC-NOSF vs. TLC kompletter Wundverschluss nach 20-wöchiger Behandlung	240 (126/114) Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Spanien Run-in-Phase 2 Wochen, Behandlungsdauer von 20 Wochen (mit 12 Wochen Follow-up)	Wundverschlüsse 60,1 % häufiger unter TLC-NOSF (p = 0,002) Mittlere Heilungsdauer Verkürzung um 60,0 Tage unter TLC-NOSF (p = 0,029) Subgruppenanalysen - Wundverschlussrate unter TLC-NOSF 42,9-51,4 % - häufiger Wundverschlüsse unter TLC-NOSF unabhängig von der Lokalisation Post hoc-Analysen [30] - je jünger das DFU, desto höher die Wundverschlussrate in beiden Gruppen - höhere Wundverschlussraten im Fall aller Lokalisationen und Alterskategorien unter TLC-NOSF - kosteneffizientere Behandlung unter TLC-NOSF [38, 39] - höhere Kosteneinsparung bei früher Anwendung

Tabelle 1 (Teil 2): Evidenz aus klinischen Studien zur Wirksamkeit der unterschiedlichen Komponenten der polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen

Studie Studiendesign Indikation	Studienziel Primärer Endpunkt	Anzahl Patienten (Verum/Komparator) Studienort Studiendauer	Ergebnisse
Studien zur Komponente polyabsorbierende Polyacrylatfasern			
EARTH [40] RCT Ulcus cruris venosum und mixtum ≥ 70% Fibrinbelag	Nicht-Unterlegenheit von polyabsorbierendem TLC vs. Hydrofaser Relative WAR nach 6 Wochen	159 (83/76) Deutschland, Frankreich, Großbritannien 6 Wochen	Fibrinbelag signifikant verringert unter polyabsorbierendem TLC (p = 0,013) Wundreinigung signifikant verbessert unter polyabsorbierendem TLC nach 6 Wochen (p = 0,033)
Studien zur Kombination aus TLC-NOSF mit polyabsorbierenden Polyacrylatfasern			
NEREIDES [23] Prospektive, offene, einarmige, nicht-kontrollierte, multi-zentrische Pilotstudie Ulcus cruris venosum oder mixtum	Wirksamkeit und Sicherheit von polyabsorbierendem TLC-NOSF Relative WAR nach 12 Wochen	37 Frankreich 12 Wochen	WAR 60,4% nach 12 Wochen Abgeheilte Wunden innerhalb 12 Wochen 15,8% Fibrinreduktion 85,7% nach 12 Wochen
CASSIOPEE [23] Prospektive, offene, einarmige, nicht-kontrollierte, multi-zentrische Pilotstudie Ulcus cruris venosum oder mixtum	Wirksamkeit und Sicherheit von polyabsorbierendem TLC-NOSF Relative WAR nach 12 Wochen	51 Frankreich 12 Wochen	Relative WAR 81,0% Abgeheilte Wunden 19,6% der Patienten innerhalb 12 Wochen
Anwenderbeobachtung [22] Prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Phase IV-Beobachtungsstudie Chronische Wunden unterschiedlicher Genese	Wirksamkeit von polyabsorbierendem TLC-NOSF bei Patienten mit chronischen Wunden Anzahl vollständig abgeheilter Wunden	1.140 chronische Wunden Deutschland max. 12 Wochen oder 4 dokumentierte Visiten	Abgeheilte Wunden – Ulcus cruris: 47,1% – DFU: 43,6% – PU: 48,3% – andere: 55,2% Tage bis zum Wundverschluss, Median 42,0-49,0 Relative WAR bei der Abschlussvisite, Median 94,0-100,0% Relative WAR nach Wundalter, Median ≥1 Monat 100,0% (IQR 76,9-100,0) >1 Monat 80,7% (IQR 34,5-100,0)

DFU: diabetisches Fußulkus; IQR: Interquartilrange; KI: Konfidenzintervall; NOSF: Nano oligosaccharide factor; PU: Dekubitus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PUSH: Pressure Ulcer Scale for Healing; TLC Technology lipido-colloid; VLU: venous leg ulcer, WAR: wound area reduction

eine signifikant verbesserte Wundreinigung (p = 0,033) und Verringerung des fibrinösen Gewebes (p = 0,013) erzielt werden.

Studien zur Kombination aus TLC-NOSF mit polyabsorbierenden Polyacrylatfasern

Wirksamkeit und Sicherheit von TLC-NOSF in Kombination mit polyabsorbierenden Polyacrylatfasern wurden zunächst in den einarmigen, prospektiven Pilotstudien NEREIDES und CASSIOPEE untersucht [23]. Eingeschlossen wurden 37 bzw. 51 Patienten mit Ulcus cruris in der Granulationsphase bzw. Reinigungsphase. Nach zwölfwöchiger Behandlung wiesen die Patienten beider Studien eine erhebliche Reduktion von relativer Wundfläche und Fibrinbelägen auf.

Die gute Wirksamkeit der polyabsorbierenden TLC-NOSF-Wundauflagen in der täglichen Behandlungsroutine bestätigten die Daten einer Anwenderbeobachtung an 1.140 chronischen Wunden [22]. Eingeschlossen waren Patienten mit DFU, Dekubitalulkus sowie Ulcera cruris unterschiedlicher Genese, die bis zu zwölf Wochen oder vier dokumentierten Visiten untersucht wurden. Die Heilungsraten lagen zwischen 43,6% (DFU) und 55,2% (andere Wundentitäten). Die mediane Zeit bis zum Wundverschluss betrug je nach Indikation zwischen 42,0 und 49,0 Tagen. Bei der Abschlussvisite wurden eine relative WAR im Median zwischen 94,0% und 100,0% gemessen. Dabei zeigte sich, dass die Wundheilung besser verlief, je früher die Behandlung initiiert worden war bzw. je jünger die Wunden waren.

Erfahrungen aus der klinischen Praxis

Die Beobachtungen zu Patientenfällen aus dem klinischen Alltag bestätigen die Ergebnisse aus den zuvor dargestellten klinischen Studien. Beispielhaft werden hier daher fünf Kasuistiken aus verschiedenen Wundzentren und Kliniken Österreichs vorgestellt, in denen Patienten mit einer polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Kompresse behandelt worden waren.

Kasuistik 1

Im Fall eines 51-jährigen Patienten mit Diabetes mellitus und Tinea pedis hatte sich nach längerem Gehen eine Blase und daraus eine Fußwunde unter der großen Zehe entwickelt. Die seit zwei Monaten bestehende Wunde wurde zunächst mit

Silberauflagen sowie Alginat- und Schaumstoffauflagen behandelt, ferner wurde eine Druckentlastung mittels Entlastungsschuh durchgeführt.

Nachdem keine Heilung der Wunde festgestellt werden konnte und sich die Wunde belegt mit eingerollten Wundrändern darstellte, wurde die Lokaltherapie auf eine polyabsorbierende TLC-Sucrose-Octasulfat-haltige Wundauflage umgestellt (Abb. 1a). Als Sekundärverband wurde eine Saugkomresse verwendet. Der Verbandwechsel erfolgte zweimal wöchentlich, die Druckentlastung wurde konsequent fortgeführt. Bereits nach der ersten Behandlungswoche waren deutliche Heilungstendenzen erkennbar, nach drei Wochen unter TLC-Sucrose Octasulfat hatte sich die Wundgröße bereits verkleinert. Die Epithelisierung war fortgeschritten und die Wundränder erschienen gut umgrenzt sowie abgeheilt, ferner war die Wunde frei von Belägen (Abb. 1b).

Kasuistik 2

Im Fall eines unter multiplen Allergien leidenden 85-jährigen Patienten mit seit 14 Monaten bestehendem, 30 cm² großem und stark exsudierendem Ulcus cruris mixtum wurde eine Therapie mit polyabsorbierendem TLC-Sucrose Octasulfat eingeleitet, nachdem die vorangegangene antimikrobielle Behandlung mit einer Wundreinigungslösung und einer silberhaltigen Wundauflage zu Wundranderythem, Mazeration und vermehrten Schmerzen geführt hatte (Abb. 2a). In Kombination mit einer lokalen Kortisonbehandlung der Wundränder sowie einer Kompression Klasse 1 konnte innerhalb von drei Tagen eine Verbesserung der Wundsituation erreicht werden. Nach dreimonatiger Behandlung mit der auf



Abb. 1 Wundheilungsverlauf bei einem Patienten mit Diabetes mellitus und Fußwunde unter dem Zeh nach Blasenbildung durch längeres Laufen; **a** Ausgangszustand, **b** deutliche Wundverkleinerung nach dreiwöchiger Behandlung mit polyabsorbierender TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflage.

Wundgröße zugeschnittenen Komresse war die Wunde fibrinfrei und granulierend, die Wundfläche hatte sich auf 20 cm² reduziert. Aufgrund des Verdachts einer Infektion erfolgte eine einmalige antimikrobielle Behandlung mit einem Verbandwechsel, bevor wieder auf polyabsorbierendes TLC-Sucrose Octasulfat umgestellt wurde. Nach zwei weiteren Monaten maß die Wunde nur noch 6 cm² und stellte sich belagfrei und epithelisierend dar (Abb. 2b). Innerhalb der folgenden sechs Monate heilte die Wunde bis auf eine Größe von 1 cm² ab. Da nur die Wunde durch die Komresse abgedeckt wurde, konnten Wundrandschäden vermieden werden. Ferner ist positiv zu bewerten, dass der Patient die Behandlung inklusive des Zuschneidens der Komresse zeitweise selbständig durchführen konnte.

Kasuistik 3

Im Fall einer 76-jährigen Patientin mit langjährig bestehenden Ulcera cruris venosa (Abb. 3a, b) und postthromboti-

ischem Syndrom wurde ein Behandlungsregime mit TLC-Sucrose-Octasulfat-Komresse und Sekundärverband mit Schaumstoff und Alginatleimbinde gewählt. Die Verbandwechsel erfolgten alle zwei Tage. Nach fünf Tagen wurde bereits eine Krustenbildung festgestellt (Abb. 3c, d), das Schmerzniveau sank von dem Wert 8 auf der numerischen Ratingskala (NRS) auf 0 ab. Eine Woche später waren die Wunden fast vollständig abgeheilt.

Kasuistik 4

Eine 67-jährige, adipöse Patientin mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wies ein längerfristig bestehendes, teils fibrinbelegtes Ulcus cruris hypertonicum auf (Abb. 4a). Die neben der Kompressionstherapie durchgeführte bisherige Behandlung mit medizinischem Honig, Hydrofaserverband und Superabsorber verlief erfolglos. Nach Umstellung auf eine polyabsorbierende TLC-Sucrose-Octasulfat-Komresse begann innerhalb einer Woche die Granulation der Wunde. Im Weiteren führte die Patientin die Behandlung selbständig durch. Nach sechs Monaten hatte sich das Ulkus erheblich verkleinert und zeigte weiterhin Granulation. In den folgenden zwei Monaten schritt die Abheilung ebenfalls weiter voran (Abb. 4b).

Kasuistik 5

Dieser 44-jährige Patient litt als Folge einer Stammzelltransplantation an einer chronischen Graft-versus-host-Erkrankung, hinzu kamen weitere Komorbiditäten. Neben knötchenförmigen Veränderungen an den unteren Extremitäten hatten sich rezidivierende Ulzera an Fußrücken und Außenknöchel rechtssei-

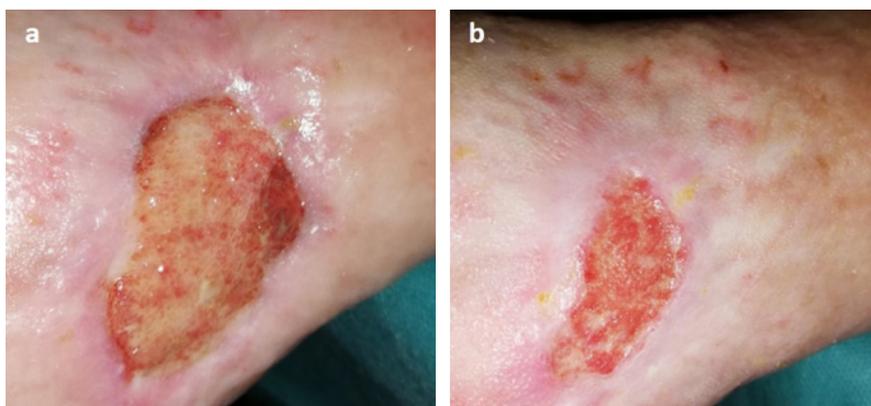


Abb. 2 Wundheilungsverlauf eines Patienten mit Ulcus cruris mixtum unter Therapie mit polyabsorbierender TLC-Sucrose-Octasulfat-Komresse. **a** Ausgangszustand, **b** Wundverkleinerung auf 6 cm² nach fünfmonatiger Behandlung.

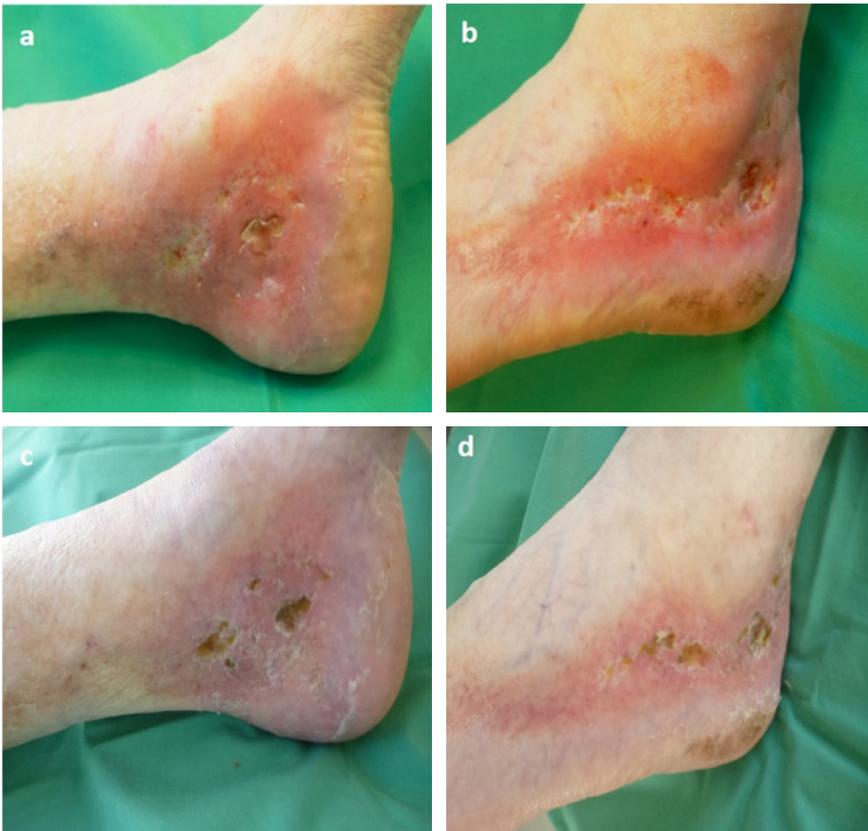


Abb. 3 Wundheilungsverlauf einer Patientin mit langjährig bestehenden Ulcera cruris venosa unter Therapie mit polyabsorbierender TLC-Sucrose-Octasulfat-Kompresse; **a** Ausgangszustand linke Fußinnenseite, **b** Ausgangszustand linke Fußaußenseite, **c** verbesserte Wundsituation nach fünf Tagen an der linken Fußinnenseite, **d** verbesserte Wundsituation nach fünf Tagen an der linken Fußaußenseite.

tig entwickelt. Zunächst verband der Patient die Wunde mit Superabsorbent. Bei Vorstellung im Wundzentrum zeigten sich die 4×3 cm (Fuß) und 7×3 cm (Knöchel) großen Ulzera mäßig sezernierend, partiell fibrinbelegt und im Fall des Knöchelulkus kontaktblutend (Abb. 5a, b). Insgesamt war die Haut an den unteren Extremitäten derb und massiv sklerosiert. Nach chirurgischem Debridement wurde die Behandlung mit auf Wundgröße zugeschnittenen TLC-Sucro-

se-Octasulfat-Kompressen und Absorbent initiiert, die Verbandwechsel erfolgten zweimal wöchentlich. Innerhalb von zwei Wochen setzte die Granulation des Fußulkus ein, nach weiteren drei Wochen war bei beiden Ulzera eine Wundflächenreduktion zu verzeichnen, die sich im weiteren Verlauf fortsetzte.

In den nächsten Monaten führte der Patient die Behandlung selbständig fort. Zehn Monate nach Therapiebeginn mit der TLC-Sucrose-Octasulfat-Kompresse

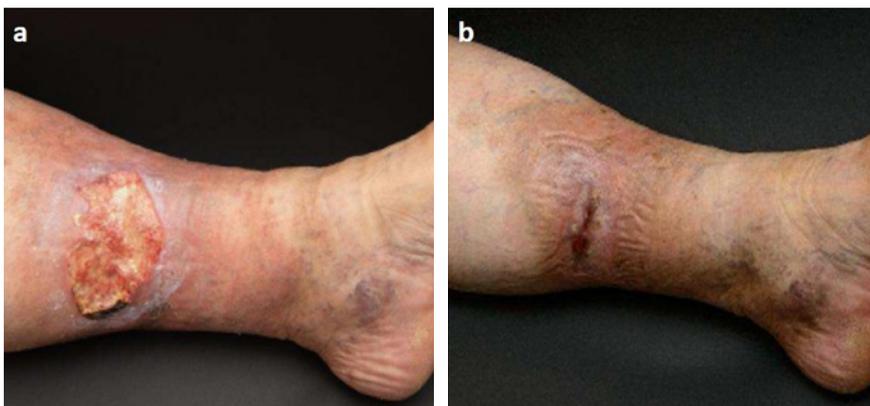


Abb. 4 Wundheilungsverlauf einer Patientin mit Ulcus cruris hypertonicum unter Therapie mit polyabsorbierender TLC-Sucrose-Octasulfat-Kompresse; **a** Ausgangszustand, **b** deutliche Wundverkleinerung nach achtmonatiger Behandlung.

war das Fußulkus abgeheilt, der Außenknöchelulkus wies eine deutlich Wundflächenreduktion und Heilungstendenzen auf (Abb. 5c, d). Trotz der besonderen Herausforderungen aufgrund von Genese und Struktur der Wunden verlief die Behandlung, die der Patient weitestgehend selber durchführen konnte, unkompliziert.

Behandlungsalgorithmus

Gemäß Studiendaten sowie klinischen Erfahrungen decken polyabsorbierende TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen ein breites Indikationsspektrum ab. Sie eignen sich demnach bei chronischen und chronifizierten akuten Wunden unterschiedlicher Genese in jeder Heilungsphase.

Aufgrund der bisher vorliegenden Evidenz wird gemäß Expertenmeinung der folgende klinische Anwendungsalgorithmus für polyabsorbierende TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen empfohlen (Abb. 6). Grundvoraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung sind dabei eine begleitende Therapie der Grunderkrankung sowie ein adäquates Vorgehen hinsichtlich Wundreinigung und Debridement. Ferner ist im Fall einer Infektion eine temporäre antimikrobielle Therapie indiziert [41]. Nach erfolgreicher Infektionskontrolle kann die Wunde dann mit polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen behandelt werden.

In der Reinigungsphase sollte der Verbandwechsel alle ein- bis zwei Tage erfolgen, in der späteren Epithelisierungsphase kann das Intervall an den Wundzustand und das Exsudatvolumen angepasst werden, wobei eine maximale Tragedauer der Wundauflagen von sieben Tagen nicht überschritten werden sollte. In einzelnen Fällen kann es sinnvoll sein, das Produkt auf die Wundgröße zuzuschneiden (Kompressenform) und gegebenenfalls zusätzliche Schritte zum Wundrandschutz einzuleiten, um Wundrandmazerationen vorzubeugen. Nach einigen Tagen Behandlung (Initialphase) kann es vereinzelt zu einer Exsudatzunahme kommen. Dieser Vorgang ist Teil des natürlichen Heilungsprozesses und stellt keine Verschlechterung des Wundzustandes dar. Dennoch sind in diesem Fall zwingend eine Anpassung des Exsudatmanagements sowie unter Umständen eine Therapieumstellung notwendig, um Wundrandmazerationen und

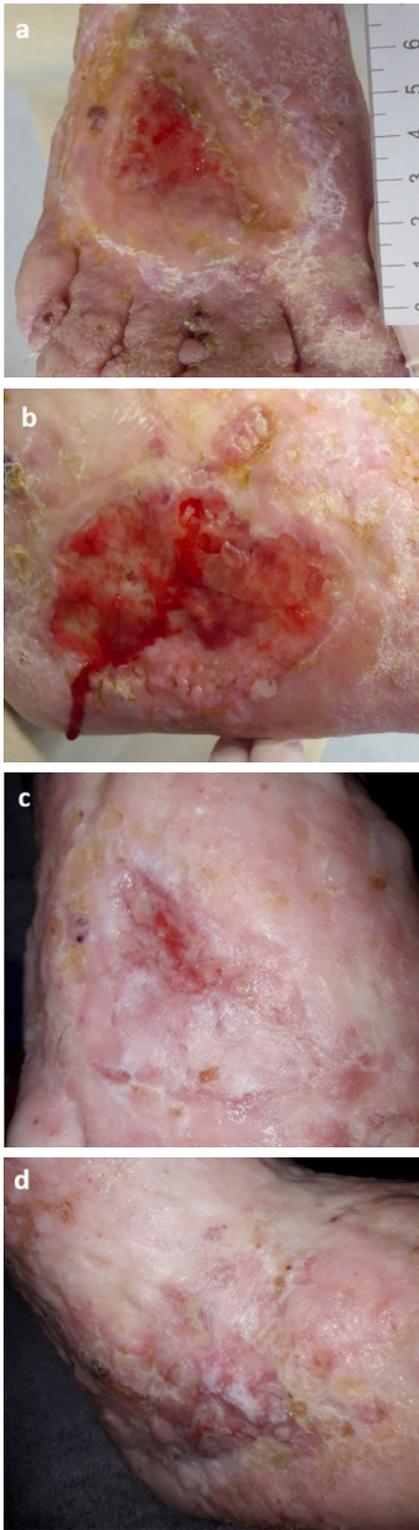


Abb. 5 Wundheilungsverlauf eines Patienten mit chronischer Graft-versus-host-Erkrankung und rezidivierenden Ulzera sowie knötchenförmigen Veränderungen der unteren Extremitäten; **a** Ausgangszustand Fußrücken rechts, **b** Ausgangszustand Außenknöchel rechts, **c** weitgehende Abheilung der Wunde am Fußrücken nach zehnmonatiger Therapie mit polyabsorbierender TLC-Sucrose-Octasulfat-Kompresse, **d** weitgehende Abheilung der Wunde am Außenknöchel rechts nach zehnmonatiger Therapie mit polyabsorbierende TLC-Sucrose-Octasulfat-Kompresse.

Irritationen zu vermeiden. Nimmt der Exsudatgrad wieder ab, kann die ursprüngliche Therapie mit der polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflage wieder aufgenommen werden.

Generell ist eine Evaluierung der Wund-situation im vierwöchigen Intervall sinn-voll. Im Fall einer klinisch sichtbaren Ver-besserung des Wundzustandes wird die Fortführung der Therapie mit polyabsor-bierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wund-auflagen für weitere vier Wochen bzw. bis zur Abheilung empfohlen. Sollte eine Stagnierung des Heilungsprozesses ver-zeichnet werden, ist eine Umstellung des Therapieregimes erforderlich. Verschlech-tert sich der Wundzustand, ist ein The-

rapiewechsel unabhängig vom vierwö-chigen Intervall sofort notwendig.

Mögliche Limitationen

- Bei stark fibrosierten Wunden kann möglicherweise eine Anwendung der polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen nicht sinnvoll sein.
- Im Fall von Infektionen muss stets eine temporäre Therapieumstellung erfol-gen, bevor die Therapie mit TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen begonnen bzw. weitergeführt werden kann.
- Bei stagnierender Heilung nach vier-wöchiger Behandlung sollte die The-rapie mit polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen

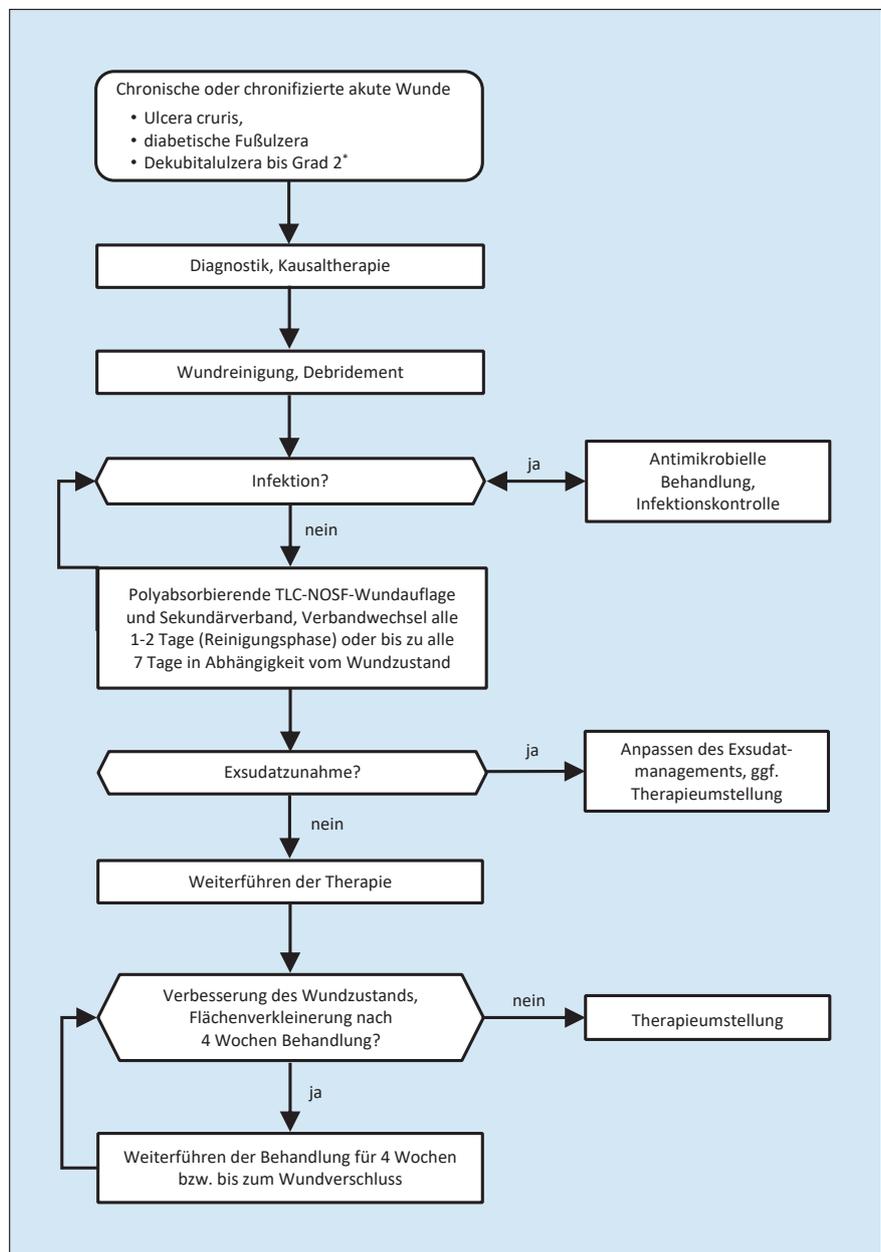


Abb. 6 Empfohlener klinischer Anwendungsalgorithmus zu polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen (*nach NPUAP/EPUAP [28]).

nicht fortgeführt werden; bei Verschlechterung des Wundzustands ist ein sofortiger Therapieabbruch erforderlich.

- Kommt es zu einer Exsudatzunahme, sind die Anpassung des Exsudatmanagements sowie eine (gegebenenfalls temporäre) Therapieumstellung notwendig, um Wundrandmazerationen und Unverträglichkeitsreaktionen zu vermeiden.
- Der Behandler sollte den Patienten im Vorhinein darüber aufklären, dass unter Behandlung mit polyabsorbierenden TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen im Rahmen des Heilungsprozesses Veränderungen (wie Exsudatzunahme oder Kribbelgefühl) an der Wunde auftreten können, welche prinzipiell keine Kontraindikation darstellen, aber eine temporäre Therapieanpassung erforderlich machen. Der aufgeklärte Patient kann seine Erwartungshaltung entsprechend anpassen, Therapieadhärenz und Lebensqualität können auf diese Weise positiv beeinflusst werden [42].

Fazit

Durch den Einsatz polyabsorbierender TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen kann die Heilung chronischer Wunden oft gefördert werden. Studiendaten mit hoher Evidenz belegen ihren medizinischen sowie ökonomischen Nutzen, insbesondere bei frühzeitigem Einsatz dieser Wundauflagen. Aufgrund des zweifachen Wirkansatzes sind polyabsorbierende TLC-Sucrose-Octasulfat-Wundauflagen über die verschiedenen Phasen der Wundheilung hinweg geeignet und können oftmals komplikationslos von den Patienten selbständig verwendet werden. Gemäß Anwendung des klinisch empfohlenen Algorithmus von Wundexperten stellen die Wundauflagen eine effiziente und gut wirksame Behandlungsoption für exsudierende chronische Wunden dar. Zeigt die vierwöchige Evaluation des Behandlungserfolgs eine Verbesserung des Wundzustands, kann die Therapie ggf. bis zur Abheilung fortgeführt werden.

Danksagung

Wir danken Frau Dr. Uta Faust und Frau Dr. Andrea Rathmann-Schmitz (Bonn, Deutschland) für die Unterstützung und kritische Durchsicht im Rahmen der Manuskripterstellung.

Literatur

1. **Dissemond J, Augustin M, Eming SA et al.:** Modern wound care – practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:541–554.
2. **Dissemond J, Erfurt-Berge C, Goerge T, Kröger K, Funke-Lorenz C, Reich-Schupke S:** Systemische Therapien des Ulcus cruris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16:873–892.
3. **Makrantonaki E, Wlaschek M, Scharfetter-Kochanek K:** Pathogenesis of wound healing disorders in the elderly. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:255–275.
4. **Winter GD:** Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962;193:293–294.
5. **Dissemond J, Böttrich JG, Braunwarth H, Hilt J, Wilken P, Münter KC:** Evidenz von Silber in der Wundbehandlung – Metaanalyse der klinischen Studien von 2000–2015. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:524–536.
6. **Heyer K, Augustin M, Protz K, Herberger K, Spehr C, Rustenbach SJ:** Effectiveness of advanced versus conventional wound dressings on healing of chronic wounds: systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 2013;226:172–184.
7. **Dissemond J, Assenheimer B, Engels P et al.:** M.O.I.S.T. – ein Konzept für die Lokalthherapie chronischer Wunden. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:443–445.
8. **Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, Keagy BA, Rich PB, Marston WA:** Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound Repair Regen* 2008;16:642–648.
9. **Nwomeh BC, Liang HX, Cohen IK, Yager DR:** MMP-8 is the predominant collagenase in healing wounds and nonhealing ulcers. *J Surg Res* 1999;81:189–195.
10. **Raymont EA, Upton Z, Shooter GK:** Increased matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol* 2008;158:951–961.
11. **Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S et al.:** Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999;7:442–452.
12. **Bohn G, Liden B, Schultz G, Yang Q, Gibson DJ:** Ovine-Based Collagen Matrix Dressing: Next-Generation Collagen Dressing for Wound Care. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2016;5:1–10.
13. **Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A et al.:** Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes* 2012;61:2937–2947.
14. **Liu Y, Min D, Bolton T et al.:** Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes care* 2009;32:117–119.
15. **Muller M, Trocme C, Lardy B, Morel F, Halimi S, Benhamou PY:** Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet Med* 2008;25:419–426.
16. **Tarleton JF, Bailey AJ, Crawford E, Jones D, Moore K, Harding KD:** Prognostic value of markers of collagen remodeling in venous ulcers. *Wound Repair Regen* 1999;7:347–355.
17. **Wysocki AB, Kusakabe AO, Chang S, Tuan T-L:** Temporal expression of urokinase plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and gelatinase-B in chronic wound fluid switches from a chronic to acute wound profile with progression to healing. *Wound Repair and Regeneration* 1999;7:154–165.
18. **Ladwig GP, Robson MC, Liu R, Kuhn MA, Muir DF, Schultz GS:** Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2002;10:26–37.
19. **Izzo V, Meloni M, Vainieri E, Giurato L, Ruotolo V, Uccioli L:** High matrix metalloproteinase levels are associated with dermal graft failure in diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2014;13:191–196.
20. **Utz ER, Elster EA, Tadaki DK et al.:** Metalloproteinase expression is associated with traumatic wound failure. *J Surg Res* 2010;159:633–639.
21. **Li Z, Guo S, Yao F, Zhang Y, Li T:** Increased ratio of serum matrix metalloproteinase-9 against TIMP-1 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications* 2013;27:380–382.
22. **Dissemond J, Lützkendorf S, Dietlein M et al.:** Clinical evaluation of polyabsorbent TLC-NOSF dressings on chronic wounds: a prospective, observational, multicentre study of 1140 patients. *J Wound Care* 2020;29:350–361.
23. **Sigal ML, Addala A, Maillard H et al.:** Evaluation of TLC-NOSF dressing with poly-absorbent fibres in exuding leg ulcers: two multicentric, single-arm, prospective, open-label clinical trials. *J Wound Care* 2019;28:164–175.
24. **Coulomb B, Couty L, Fournier B, Laurensou C:** A NOSF (nano-oligosaccharide factor) lipido-colloid dressing inhibits MMPs in an in vitro dermal equivalent model. *Wound Rep Regen* 2008;16:A16–A74.
25. **Couty L, Fournier B, Laurensou C, Bouschbacher M:** A NOSF (nano-oligosaccharide factor) lipido-colloid dressing stimulates MMPs/TIMPs complexes formation leading to MMPs inhibition in an in vitro dermal equivalent model. *Wound Rep Regen* 2009;17:A64.
26. **White R, Cowan T, Glover D:** Supporting evidence-based practice: a clinical review of TLC healing matrix, 2nd edn. MA Healthcare Ltd, London, UK 2015;
27. **Bernard FX, Barrault C, Juchaux F, Laurensou C, Apert L:** Stimulation of the proliferation of human dermal fibroblasts in vitro by a lipidocolloid dressing. *J Wound Care* 2005;14:215–220.
28. **European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance:** Prevention and Treatment

- of Pressure Ulcers/Injuries: Quick Reference Guide. EPUAP/NPIAP/PPPIA 2019.
29. **Edmonds M, Lazaro-Martinez JL, Alfayate-Garcia JM et al.:** Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:186–196.
 30. **Lazaro-Martinez JL, Edmonds M, Rayman G et al.:** Optimal wound closure of diabetic foot ulcers with early initiation of TLC-NOSF treatment: post-hoc analysis of Explorer. *J Wound Care* 2019;28:358–367.
 31. **Meaume S, Domp Martin A, Lok C et al.:** Quality of life in patients with leg ulcers: results from CHALLENGE, a double-blind randomised controlled trial. *J Wound Care* 2017;26:368–379.
 32. **Meaume S, Truchetet F, Cambazard F et al.:** A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a lipido-colloid technology-nano-oligosaccharide factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2012;20:500–511.
 33. **Münter KC, Meaume S, Augustin M, Senet P, Kerihuel JC:** The reality of routine practice: a pooled data analysis on chronic wounds treated with TLC-NOSF wound dressings. *J Wound Care* 2017;26:4–15.
 34. **Richard JL, Martini J, Bonello Farail MM et al.:** Management of diabetic foot ulcers with a TLC-NOSF wound dressing. *J Wound Care* 2012;21:142–147.
 35. **Schmutz JL, Meaume S, Fays S et al.:** Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial. *Int Wound J* 2008;5:172–182.
 36. **Dissemond J, Augustin M, Dietlein M et al.:** Sucrose Octasulfat – Evidenz in der Behandlung chronischer Wunden. *Der Hautarzt* 2020;71:791–801.
 37. **Augustin M, Herberger K, Kroeger K, Muenter KC, Goepel L, Rychlik R:** Cost-effectiveness of treating vascular leg ulcers with UrgoStart and UrgoCell Contact. *Int Wound J* 2016;13:82–87.
 38. **Lobmann R, Augustin M, Lawall H et al.:** Cost-effectiveness of TLC-sucrose octasulfate versus control dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care* 2019;28:808–816.
 39. **Lobmann R, Grünerbel A, Lawall H et al.:** Impact of wound duration on diabetic foot ulcer healing: evaluation of a new sucrose octasulfate wound dressing. *Journal of Wound Care* 2020;29:543–551.
 40. **Meaume S, Dissemond J, Addala A et al.:** Evaluation of two fibrous wound dressings for the management of leg ulcers: results of a European randomised controlled trial (EARTH RCT). *J Wound Care* 2014;23:105–106,108–111, 114–106.
 41. **Kramer A, Dissemond J, Kim S et al.:** Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol* 2018;31:28–58.
 42. **Jockenhöfer F, Knust C, Benson S, Schedlowski M, Dissemond J:** Einfluss von Placeboeffekten auf die Lebensqualität und Wundheilung von Patienten mit chronischem Ulcus cruris venosum. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2020;18:103–110.