

# Beurteilung der NOSF (Nano-Oligo-Saccharid-Faktor)-Lipidokolloid-Matrix in der Lokalbehandlung des Ulcus cruris venosum: Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie

Jean-Luc Schmutz, Sylvie Meaume, Ségolène Fays, Zohva Ourabah, Bernard Guillot, Valène Thirion, Mark Collier, Simon Barrett, J. Smith, Serge Bohbot, Anne Dompmartin et al.

Schmutz J.-L., Meaume S., Fays S., Ourabah Z., Guillot B., Thirion V., Collier M., Barrett S., Smith J., Bohbot S., Dompmartin A. et al. Beurteilung der NOSF (Nano-Oligo-Saccharid-Faktor)-Lipidokolloid-Matrix in der Lokalbehandlung des Ulcus cruris venosum: Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie. *Int Wound J* 2008;5:1-13.

## Zusammenfassung

Beim Nano-Oligo-Saccharid-Faktor (NOSF) handelt es sich um einen neuen Wirkstoff, mit dem insbesondere durch Hemmung der Aktivität der Matrix-Metalloproteinasen (MMP) der Wundschluss gefördert werden soll. Dieser Faktor ist in die Lipidokolloid-Matrix (die so genannte Technology Lipido-Colloid-NOSF-Matrix) eingearbeitet und wird lokal in die Wunde freigesetzt. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Nichtunterlegenheit bzw. Überlegenheit der Wirkung der NOSF-Lipidokolloid-Matrix im Vergleich zur Promogran<sup>®</sup>-Matrix (oxidierte regenerierte Cellulose, ORC) in der Lokalbehandlung des Ulcus cruris venosum nachzuweisen. Es handelte sich dabei um eine 12-wöchige, offene, randomisierte, zweiarmige Multizenterstudie. Patienten kamen für eine Studienteilnahme dann in Frage, wenn die Wundfläche des Ulcus cruris venosum [Knöchel-Arm-Index (Ankle Brachial Pressure Index, ABPI)  $\geq 0,80$ ] zwischen 5 und 25 cm<sup>2</sup> betrug und das Ulkus seit mindestens drei Monaten bestand. Die Ulzera mussten frei von nekrotischem Gewebe sein. Neben einer Behandlung mit

**Authors:** J.-L. Schmutz, MD, Abteilung für Dermatologie, Hôpital Fournier, Nancy, Frankreich; S. Meaume, MD, Abteilung für Geriatrie, Hôpital Charles Foix, Ivry/Seine, Frankreich; S. Fays, MD, Abteilung für Dermatologie, Hôpital Fournier, Nancy, Frankreich; Z. Ourabah, MD, Abteilung für Geriatrie, Hôpital Charles Foix, Ivry/Seine, Frankreich; B. Guillot, MD, Abteilung für Dermatologie, Hôpital Saint Eloi, Montpellier, Frankreich; V. Thirion, MD, Abteilung für Gefäßmedizin, Hôpital Léopold Bellan, Paris, Frankreich; M. Collier, RN (examin. Krankenpfleger), Pilgrim Hospital, Boston, Großbritannien; S. Barrett, RN (examin. Krankenpfleger), Hull Royal Infirmary, Hull, Großbritannien; J. Smith, RN (examin. Krankenpflegekraft), Blandford Hospital, Blandford Forum, Großbritannien; S. Bohbot, MD, Fa. URGO, Abteilung Forschung und Entwicklung, Chenôve, Frankreich; A. Dompmartin, MD, Abteilung für Dermatologie, Hôpital Clémenceau, Caen, Frankreich

**Address for correspondence:** S. Meaume, MD, Geriatric Department, Hôpital Charles Foix, 7 avenue de la République, F-94205 Ivry sur Seine

**E-Mail:** sylvie.meaume@cfx.ap-hop-paris.fr

## Kernaussagen

- Gefäßerkrankungen wie Veneninsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit sind in den westlichen Industrieländern die häufigste Ursache für chronische Wunden.
- An der Chronifizierung dieser Wunden ist in vielen Fällen eine ganze Reihe von Faktoren beteiligt, nämlich unter anderem die zellulären und systemischen Folgen des Alterungsprozesses, wiederholte Ischämie-Reperfusion-Verletzungen und eine bakterielle Kontaminierung, die alle zusammen in einer anhaltenden, nicht angemessenen Entzündungsreaktion resultieren.
- Zahlreiche Anstrengungen wurden unternommen, um mit der Entwicklung verschiedener medikamentöser und nicht medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten die Abheilungschancen zu verbessern.
- Zu den neuesten Entwicklungen gehört der von der Forschungs- und Entwicklungsabteilung der Fa. Laboratoires Urgo identifizierte und synthetisierte Nano-Oligo-Saccharid-Faktor (NOSF).
- Ziel der vorliegenden klinischen Studie war der Vergleich der wundheilungsfördernden Wirkung der NOSF-Matrix mit dem entsprechenden Effekt einer Kollagen-ORC (oxidierte regenerierte Cellulose-Matrix (Promogran®) in der Behandlung des Ulcus cruris venosum.
- Diese randomisierte, zweiar-mige Multizenterstudie mit parallel geführten Gruppen wurde an 22 Kliniken in Frankreich (in Abteilungen für Dermatologie bzw. Gefäßerkrankungen) und fünf auf die Wundversorgung spezialisierten Zentren in Großbritannien durchgeführt.
- Stationär oder ambulant behandelte Erwachsene kamen für die Studienteilnahme dann in Frage, wenn sie an einem Ulcus cruris venosum mit einem Knöchel-Arm-Index (Ankle Brachial Pressure Index, ABPI) von mindestens 0,8 litten und mit der Durchführung einer Kompressionstherapie einverstanden waren.

Kompressionsverbänden wurden die Patienten 12 Wochen lang randomisiert entweder mit der NOSF- oder der ORC-Matrix behandelt. Die venösen Beinulzera wurden in den ersten vier Wochen wöchentlich und danach alle zwei Wochen kontrolliert, wobei unter anderem auch die Wundfläche nach der Acetat-Methode planimetrisch ermittelt und dokumentiert wurde. Als Hauptzielkriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit war die prozentuale (relative) Verkleinerung der Wundfläche festgelegt worden. Als Nebenzielkriterien waren absolute Verkleinerung der Wundfläche, Abheilgeschwindigkeit und prozentualer Anteil der Ulzera mit einer mindestens 40%igen Verkleinerung der Wundfläche gegenüber dem Ausgangsbefund definiert worden. Insgesamt wurden 117 Patienten in die Studie eingeschlossen (davon wurden 57 mit der NOSF-Matrix und 60 mit dem ORC-Produkt behandelt). Das Durchschnittsalter des Untersuchungskollektivs lag bei  $71,3 \pm 13,5$  Jahren; bei 39,3% der Studienteilnehmer betrug der Body Mass Index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 15,4% waren Diabetiker. 56% der venösen Beinulzera bestanden seit mehr als 6 Monaten, bei 61% handelte es sich um Rezidivulzera, und bei 68% zeigte sich trotz entsprechender Behandlung keine Heilungstendenz. Die mittlere Wundfläche betrug im Ausgangsbefund  $11,2 \pm 7,4$  cm<sup>2</sup>. Bei der letzten Befundkontrolle fand sich für die prozentuale Verkleinerung der Wundfläche ein mittlerer Gruppenunterschied von  $33,6 \pm 15,0\%$  zugunsten der NOSF-Matrix mit einer Untergrenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) von 8,6%, wobei das KI demnach Null nicht miteinschloss. Somit konnte auf eine Überlegenheit der Wirkung der NOSF-Matrix gegenüber dem ORC-Produkt geschlossen werden ( $P = 0,0059$  für den Test auf Überlegenheit). Die relative Verkleinerung der Wundfläche betrug im Median bei der Per-Protocol-Analyse in der NOSF-Matrix-Gruppe 61,1% gegenüber 7,7% in der Kontrollgruppe; im Intent-to-treat-Auswertungskollektiv lagen die entsprechenden Werte bei 54,4% bzw. 12,9% ( $P = 0,0286$ ). Die absolute Verkleinerung der Wundfläche betrug in der NOSF-Gruppe im Median 4,2 cm<sup>2</sup> gegenüber 1,0 cm<sup>2</sup> in der ORC-Gruppe ( $P = 0,01$ ). Die Abheilgeschwindigkeit (Median) lag in der NOSF-Gruppe bei  $-0,056$  cm<sup>2</sup>/Tag, während in der ORC-Gruppe lediglich ein Wert von  $-0,015$  cm<sup>2</sup>/Tag verzeichnet werden konnte ( $P = 0,029$ ). Nach der logistischen Regression betrug die Odds-Ratio (NOSF/Kontrolle) für das Erreichen einer mindestens 40%igen Verkleinerung der Wundfläche 2,4 (95%-KI: 1,1 – 5,3;  $P = 0,026$ ). Bei den ältesten und größten venösen Beinulzera konnte in der NOSF-Matrix-Gruppe insbesondere im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlicher wundheilungsfördernder Effekt beobachtet werden. Die NOSF-Matrix ist eine sehr vielversprechende Behandlungsmöglichkeit für die Lokalthherapie chronischer Wunden und dürfte hierbei insbesondere für venöse Beinulzera mit schlechter Heilungstendenz interessant sein.

**Schlüsselwörter:** randomisierte klinische Prüfung • Ulcus cruris venosum • Matrix-Metalloproteinasen (MMP) • Nano-Oligo-Saccharid-Faktor (NOSF)

## EINLEITUNG

Gefäßerkrankungen wie Veneninsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit sind in den westlichen Industrieländern die häufigste Ursache für chronische Wunden (1). In einer von Graham et al. (2) veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit zu Untersuchungen zur Prävalenz von Ulzerationen der unteren Extremitäten in der erwachsenen Bevölkerung lagen die berichteten Prävalenzen offener Ulzera zwischen 0,12% und 1,1% des Untersuchungskollektivs in Studien mit klinischer Validierung, während die Prävalenz offener und abgeheilten Ulzera 1,8% betrug. Darüber hinaus weisen einige Untersuchungen darauf hin, dass die Prävalenz chronischer Ulzerationen der unteren Extremitäten möglicherweise zu niedrig angesetzt wird (3–5). Zudem sind die Rezidivraten mit Schätzwerten von 59–67% hoch (1,6,7).

Die überwiegende Mehrzahl dieser Wunden heilt nicht regelrecht ab: Selbst in günstig gelagerten Fällen ist trotz optimaler Versorgung einschließlich Kompressionstherapie eine durchschnittliche 20- bis 24-wöchige Behand-

lung erforderlich, um eine 100%ige Reepithelisierung zu erreichen. Höchstens 50–60% aller Fälle mit einem Ulcus cruris venosum folgen diesem "normalen" Abheilungsschema (8–10). Dies bedeutet, dass viele der Patienten oft monatelang an "offenen Beinen" laborieren. An der Chronifizierung dieser Wunden ist in vielen Fällen eine ganze Reihe von Faktoren beteiligt, nämlich unter anderem die zellulären und systemischen Folgen des Alterungsprozesses wiederholte Ischämie-Reperfusion-Verletzungen und eine bakterielle Kontaminierung, die alle zusammen in einer anhaltenden, nicht angemessenen Entzündungsreaktion resultieren (11–15). In der Regel weisen Wunden mit fehlender Heilungstendenz neben einem Mangel an Wachstumsfaktoren (16–18) und einer verminderten Keratinozytenmigration auch eine Zunahme reaktiver Sauerstoffspezies (19) sowie einen Überschuss an Gewebeproteasen auf (20,21).

Daher wurden neben einer entsprechenden Kompressionstherapie auch zahlreiche Anstrengungen unternommen, um mit der Entwicklung

verschiedener medikamentöser und nicht medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten die Abheilungschancen zu verbessern. Nur wenige davon haben sich allerdings im klinischen Einsatz als wirklich effektiv bewährt (22–25). Zu den neuesten Entwicklungen gehört der von der Forschungs- und Entwicklungsabteilung der Fa. Laboratoires Urgo (Chenôve, Frankreich) identifizierte und synthetisierte Nano-Oligo-Saccharid-Faktor (NOSF). In experimentellen Modellen konnte nachgewiesen werden, dass dieser Faktor auf Matrix-Metalloproteinasen (und hierbei insbesondere auf die MMP-1) hemmend wirkt und zudem die lokale Verweildauer verschiedener in situ freigesetzter Wachstumsfaktoren verlängern kann (26). Der NOSF ist in eine Lipidokolloid-Matrix eingearbeitet, aus der er lokal freigesetzt wird, wenn die Wundaufgabe mit dem Wundsekret in Berührung kommt.

Ziel der vorliegenden klinischen Studie war der Vergleich der wundheilungsfördernden Wirkung der NOSF-Matrix mit dem entsprechenden Effekt einer Kollagen-ORC (oxidierte regenerierte Cellulose)-Matrix (Promogran®) in der Behandlung des Ulcus cruris venosum.

## PATIENTEN UND METHODIK

Diese randomisierte, zweiarmige Multizenterstudie mit parallel geführten Gruppen wurde an 22 Kliniken in Frankreich (in Abteilungen für Dermatologie bzw. Gefäßerkrankungen) und fünf auf die Wundversorgung spezialisierten Zentren in Großbritannien durchgeführt. Angelegt war die Studie zum Nachweis der Nichtunterlegenheit oder Überlegenheit der NOSF-Matrix gegenüber der Referenzbehandlung, also der Anwendung von Promogran®.

### Patienten

Stationär oder ambulant behandelte Erwachsene kamen für die Studienteilnahme in Frage, wenn sie an einem Ulcus cruris venosum mit einem Knöchel-Arm-Index (Ankle Brachial Pressure Index, ABPI) von mindestens 0,8 litten und mit der Durchführung einer Kompressionstherapie einverstanden waren. Patienten, die sich erst vor kurzem (innerhalb der letzten beiden Monate) einem venenchirurgischen Eingriff unterzogen hatten oder bei denen es in den letzten drei Monaten zu einer Episode einer tiefen Venenthrombose gekommen war, konnten an der Studie nicht teilnehmen. Die Wundfläche musste im Ausgangsbefund zwischen 5

und 25 cm<sup>2</sup> liegen, wobei das Ulcus cruris venosum 3 bis 24 Monate lang bestanden haben konnte. Bei Patienten mit mehreren Ulzera wurde eines als Zielulkus ausgewählt. Die Ulzera mussten frei von nekrotischem/avitalem Gewebe sein (d. h. bei der kolorimetrischen Bestimmung durften keine schwarzen Gewebeanteile imponieren). Als Hauptausschlusskriterien galten Verdacht auf klinische Infektion oder maligne Wundentartung, schlechter Allgemeinzustand sowie aktuelle Behandlung mit Immunsuppressiva, Strahlentherapie oder hochdosierten oralen Kortikosteroiden.

### Studienaufbau und -ablauf

Nach Überprüfung der Eingangskriterien und Einholen einer schriftlichen Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung wurden die Patienten bis zur vollständigen Reepithelisierung bzw. maximal 12 Wochen lang randomisiert entweder mit der NOSF-Matrix oder der Kollagen-ORC-Matrix (Kontrollgruppe) behandelt. Bei der Eingangsvsited wurden die demographischen Daten, Ulkuscharakteristika und Anamnese der Patienten erhoben und detailliert erfasst. Die Wahl der Kompressionstherapie lag im Ermessen der einzelnen Prüfärzte, wobei die Compliance der Patienten überprüft wurde. Die Wundränder wurden nach der Acetat-Methode nachgezeichnet und so die Wundfläche planimetrisch ermittelt; zudem wurde das Ulkus fotografiert. Dann wurden die Wunden in den ersten vier Behandlungswochen wöchentlich und danach alle zwei Wochen medizinisch beurteilt. Bei jeder Visite erfolgten Kontrollen des Wundstatus mit Kolorimetrie, Beurteilung des Hautzustands in der Ulkumgebung, Planimetrie nach der Acetat-Methode sowie Fotografie der Wunde. Die Akzeptanz der Wundaufgaben wurde im Studienverlauf durch Stellen offener Fragen erfasst. Die Einhaltung der Kompressionstherapie seitens der Patienten wurde bei jeder Kontrolluntersuchung durch die Prüfärzte bzw. das damit betraute Pflegepersonal überprüft.

Ebenfalls im gesamten Studienverlauf dokumentiert wurden lokale und systemische Begleittherapien sowie lokale Behandlungsmaßnahmen. Die Prüfärzte konnten die Behandlung mit der dem jeweiligen Patienten zugeteilten Wundaufgabe abbrechen, wenn es zu nicht vertretbaren produktbedingten unerwünschten Ereignissen kam oder wenn ihrer

## Kernaussagen

- Die Beurteilung der Wirksamkeit (primärer Endpunkt der Studie) erfolgte durch den klinischen Prüfer bei jeder der bis zur vierten Woche wöchentlich und danach bis zur 12. Woche alle zwei Wochen durchgeführten klinischen Kontrolluntersuchungen durch Messung der Wundfläche (Hauptzielkriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit).
- Als Nebenzieldaten (sekundäre Endpunkte) wurden während des 12-wöchigen Beobachtungszeitraums die absolute Verkleinerung der Wundfläche, die Abheilgeschwindigkeit die Verträglichkeit (Art und Häufigkeit der vom Prüfarzt dokumentierten lokalen unerwünschten Ereignisse) sowie die (vom Pflegepersonal erhobene) Akzeptanz der geprüften Wundaufgaben erfasst.

Einschätzung nach eine Verschlechterung des Wundstatus eine besser geeignete Therapie erforderlich machte.

### Endpunkte

Die Beurteilung der Wirksamkeit (primärer Endpunkt der Studie) erfolgte durch den klinischen Prüfer bei jeder der bis zur vierten Woche wöchentlich und danach bis zur 12. Woche alle zwei Wochen durchgeführten klinischen Kontrolluntersuchungen durch Messung der Wundfläche. Als Hauptzielkriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit war dabei die relative Verkleinerung der Wundfläche gegenüber dem Ausgangswert festgelegt worden.

Als Nebenzielkriterien (sekundäre Endpunkte) wurden während des 12-wöchigen Behandlungs- und Beobachtungszeitraums die absolute Verkleinerung der Wundfläche, die Abheilgeschwindigkeit die Verträglichkeit (Art und Häufigkeit der vom Prüfarzt dokumentierten lokalen unerwünschten Ereignisse) sowie die (vom Pflegepersonal erhobene) Akzeptanz der geprüften Wundauflagen erfasst.

### Geprüfte Wundauflagen und lokale Wundbehandlung

Die NOSF-Matrix (Fa. URGO, Chenôve, Frankreich) wurde dargereicht als 10x10 cm große Wundaufgabe bestehend aus einer Lipidokolloid-Matrix, in die NOSF eingearbeitet ist.

Die Kollagen-ORC-Matrix Promogran® (Fa. Johnson & Johnson Medical, Skipton, Großbritannien) besteht aus Kollagen bovinen Ursprungs (55%) und ORC (45%). Für die Kontrollmatrix wurde eine Größe von 28 cm<sup>2</sup> gewählt. Bei Kontakt mit dem Wundsekret bildet die Kollagen-ORC-Matrix ein Gel, das sich bei Reinigung des Ulkus mit physiologischer Kochsalzlösung entfernen lässt.

Es wurde empfohlen, die NOSF- bzw. Kontrollmatrix alle drei Tage bzw. bei Bedarf auch öfters zu wechseln. Bei jedem Wundaufgabenwechsel wurden die Ulzera kontrolliert und ausschließlich mit physiologischer Kochsalzlösung gereinigt. Zur Entfernung von Wundbelägen und nekrotischen Gewebeanteilen erfolgte ggf. ein mechanisches Debridement. Die Wundaufgabe/Matrix wurde dabei stets so aufgebracht, dass sie die gesamte Wundfläche abdeckte. Über den Wundaufgaben wurde als Sekundärverband noch ein Wundkissen aus Vlies (Tetracelle®; Fa. Tetra Medical, Annonay, Frankreich) aufgebracht.

### Berechnung des Stichprobenumfangs

Der Stichprobenumfang wurde so berechnet, dass sich damit anhand der nach 12 Wochen gegenüber dem jeweiligen Ausgangsbefund erhobenen prozentualen (relativen) Verkleinerung der Wundfläche die Nichtunterlegenheit der NOSF-Matrix gegenüber der Referenzbehandlung nachweisen ließ. Auf der Grundlage bisheriger klinischer Erfahrungen mit Promogran (27) war unter der Anwendung der NOSF-Matrix eine relative Verkleinerung der Wundfläche von 60% und in der Kontrollgruppe eine Abnahme um 55% zu erwarten, jeweils mit einem Standardfehler von 35%. Zum Nachweis, dass die NOSF-Matrix dem Referenzprodukt zumindest nicht unterlegen war (wobei die Nichtunterlegenheitsgrenze vorab auf 10% festgelegt worden war), waren 138 Patienten erforderlich, wobei der Fehler 1. Art ( $\alpha$ ) auf 5% und der Fehler 2. Art ( $\beta$ ) auf 20% festgelegt wurde.

### Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte durch ein vom Sponsor unabhängiges Unternehmen nach einem von den an der Studie Beteiligten erstellten und genehmigten statistischen Auswertungsplan. Die Datenauswertung wurde mit Hilfe der Software SAS 8.2 vorgenommen. Bei Patienten, die bereits vor der 12. Studienwoche aus der klinischen Prüfung ausschieden, wurden für die Auswertung zur Wirksamkeit die jeweils zuletzt erhobenen Befunde nach dem LOCF<sup>1</sup>-Prinzip fortgeschrieben.

Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu Studienbeginn wurde für kontinuierliche Variablen anhand des t-Tests nach Student oder des parameterfreien Wilcoxon-Tests und für kategorische Variablen mit dem  $\chi^2$ -Test überprüft.

Hauptzielkriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit war die relative Verkleinerung der Wundfläche gegenüber dem Ausgangsbefund (prozentuale Abnahme gegenüber dem Ausgangswert), erhoben anhand des jeweils letzten verfügbaren planimetrisch ermittelten Messwerts. Nach einschlägigen Empfehlungen (28–30) erfolgte der Test auf Nichtunterlegenheit im Per-Protocol (PP)-Kollektiv, definiert als Intent-to-treat-Kollektiv (ITT; alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Kontrollplanimetrie

<sup>1</sup>last observation carried forward

während des Behandlungszeitraums) der Patienten mit einer Ulkusfläche innerhalb des vorab festgelegten Bereiches. Dementsprechend wurden im PP-Auswertungskollektiv nur Ulzera mit einer initialen Wundfläche zwischen 4 und 30 cm<sup>2</sup> berücksichtigt (laut Prüfplan und in Absprache mit dem Koordinator der klinischen Prüfung wurde beim Einschlusskriterium "initiale Ulkusfläche 5 – 25 cm<sup>2</sup>" ein Fehler von maximal 20% toleriert).

Der Test auf Nichtunterlegenheit der NOSF-Matrix gegenüber der Kollagen-ORC-Matrix hinsichtlich der Verkleinerung der Wundfläche erfolgte über das Konfidenzintervall (KI). Der Nachweis der Nichtunterlegenheit galt dann als erbracht, wenn die Untergrenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) für den Behandlungsgruppenunterschied bei der mittleren Änderung der Wundfläche gegenüber der Ausgangslage einen Wert von 10% nicht überschritt. Sofern Nichtunterlegenheit nachgewiesen werden konnte, wurde anschließend noch untersucht, ob die neue Wundaufgabe dem Referenzprodukt allem Anschein nach überlegen war, wobei diese Analysen im ITT-Kollektiv vorgenommen wurden. Diese Auswertungen zur Überlegenheit erfolgten sowohl für den primären Endpunkt als auch für die Nebenzielkriterien (sekundäre Endpunkte).

Als Nebenzielkriterien wurden unter anderem geprüft: absolute Verkleinerung der Wundfläche und Abheilgeschwindigkeit während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums. Letztere Zielgröße wurde folgendermaßen berechnet:  $(\text{Wundfläche}_{12. \text{ Woche}} - \text{Wundfläche}_{\text{Ausgangsbefund}}) / t$ , wobei  $t$  die Anzahl der Tage zwischen den beiden Messungen angibt. Die Angaben zur Abheilgeschwindigkeit erfolgten in cm<sup>2</sup>/Tag. Für die Prüfung dieser beiden sekundären Endpunkte wurde der parameterfreie Wilcoxon-Rang-Test herangezogen. Als weiteres Nebenzielkriterium war die Wahrscheinlichkeit (bzw. der prozentuale Anteil der Ulzera mit) einer bei der jeweils letzten Planimetrie erhobenen mindestens 40%igen Verkleinerung der Wundfläche gegenüber dem Ausgangsbefund festgelegt worden. Diese Auswertung erfolgte anhand einer binär logistischen Regression, wobei in dem Modell folgende Parameter bzw. Einflussgrößen berücksichtigt wurden: Wundaufgabe, Ulkuspäthogenese (venös vs. postphlebitisch vs. Ulkus mit arterieller Beteiligung, d. h. ABPI <0,9),

Dauer des Bestehens des aktuellen Ulkus ( $\leq 6$  vs.  $> 6$  Monate), Bedeckung mit Granulationsgewebe ( $\geq 50\%$  vs.  $< 50\%$  der Ulkusfläche) sowie Aussehen der den Läsionsbereich umgebenden Haut (gesund vs. nicht gesund). Der Median der Zeit bis zum Erreichen dieses Endpunkts wurde mit Hilfe des Log-Rang-Tests verglichen. Da bei dieser Auswertung ein signifikanter Einfluss der Ulkusdauer nachgewiesen werden konnte, erfolgte noch eine nachträgliche Auswertung in Unterkollektiven, die nach der Ulkusdauer gebildet wurden.

Lokale unerwünschte Ereignisse wurden deskriptiv-statistisch ausgewertet. Alle Tests auf Überlegenheit erfolgten zweiseitig; als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert  $< 5\%$  festgelegt.

### Ethische Belange

Der Prüfplan und die sonstigen Studienunterlagen wurden den jeweils zuständigen Ethikkommissionen, nämlich der Ethikkommission Lothringen für die Zentren in Frankreich und dem Multicentre Research Ethics Committee (Schottland) für die Zentren in Großbritannien, zur Überprüfung vorgelegt und mit einem positiven Votum beschieden. Die Durchführung dieser klinischen Studie erfolgte nach den GCP-Richtlinien und den in der Deklaration von Helsinki niedergelegten Grundsätzen.

Alle Studienteilnehmer wurden über den Ablauf der klinischen Prüfung umfassend aufgeklärt und willigten vor Einschluss in die Studie schriftlich in die Teilnahme ein.

### ERGEBNISSE

Zwischen Oktober 2004 und Juni 2006 wurden 117 Patienten randomisiert, nämlich 57 in die NOSF-Matrix-Gruppe und 60 in die Kontrollgruppe. 24 Patienten in der Kontrollgruppe und 17 in der NOSF-Matrix-Gruppe schieden bereits vor der 12. Woche aus der Studie aus, und zwar vor allem wegen lokaler unerwünschter Ereignisse (Tab 1). Das ITT-Kollektiv bestand aus allen randomisierten Patienten, und 99 Patienten bildeten das PP-Auswertungskollektiv (50 in der NOSF-Matrix-Gruppe und 49 in der Kontrollgruppe). Während des gesamten 12-wöchigen Untersuchungszeitraums war bei 93% der Patienten beider Gruppen eine entsprechende Compliance mit der Kompressionstherapie gegeben; dies wurde bei jeder Kontrolluntersuchung durch die Prüfärzte bzw. das damit betraute Pflegepersonal überprüft.

**Kernaussagen**

- Während des gesamten 12-wöchigen Untersuchungszeitraums war die Wirkung der NOSF-Matrix stärker ausgeprägt als die in der Kontrollgruppe zu verzeichnende Verkleinerung der Wundfläche.
- Die mittlere Abheilgeschwindigkeit war in der NOSF-Matrix-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

**Tab 1** Verteilung der Patienten

Grund für Ausscheiden vor der 12. Woche	Kontrollgruppe (n = 60), n (%)	NOSF-Gruppe (n = 57), n (%)	Insgesamt (n = 117) n (%)
Einwilligung widerrufen	3 (5,0)	2 (3,5)	5 (4,3)
Ulkusverschlechterung	5 (8,3)	7 (12,3)	12 (10,3)
Lokales unerwünschtes Ereignis	13 (21,7)	6 (10,5)	19 (16,2)
Allgemeines interkurierendes Ereignis	1 (1,7)*	0 (0,0)	1 (0,9)
Sonstige Gründe	2 (3,3)†	2 (3,5)‡	4 (3,4)
Insgesamt	24 (40,0)	17 (29,8)	41 (35,0)

NOSF = Nano-Oligo-Saccharid-Faktor

\*Hirnblutungsbedingter Tod

†Nicht mehr zur Kontrolluntersuchung erschienen (1x), weggezogen (1x)

‡Behandlung vom Hausarzt des Patienten abgesetzt (1x), fehlende Heilungstendenz und Behandlung von anderer Klinik(abteilung) abgesetzt (1x)

**Patientencharakteristika bei Studienbeginn**

82% der Patienten wurden ambulant behandelt. Bei Studienbeginn fanden sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen weder bei den demographischen Parametern noch bei den Ulcus-cruris-Charakteristika signifikante Unterschiede (Tab 2). Das mittlere Alter des überwiegend aus Frauen bestehenden Untersuchungskollektivs lag bei  $71,3 \pm 13,5$  Jahren. In 39,3% der Fälle war der Body Mass Index (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , und 15,4% der Patienten waren Diabetiker. Bei Einschluss in die Studie waren alle venösen Beinulzera von Belägen entsprechend gesäubert worden (keine nekrotischen Gewebeanteile und  $69,1 \pm 28,8\%$  der Wundfläche mit Granulationsgewebe bedeckt). Mehr als 56% der Ulzera bestanden bereits seit über 6 Monaten (Median 10 Monate), und in 61% der Fälle handelte es sich um ein Rezidivulkus. In der Ausgangslage betrug die mittlere Wundfläche  $10,9 \pm 9,3 \text{ cm}^2$ , und die Ulkusfläche war in 41% der Fälle größer als  $10 \text{ cm}^2$ . Im Prüfarzturteil wiesen 68% der Wunden im Ausgangsbefund trotz entsprechender lokaler Wundbehandlung und allgemeiner medizinischer Versorgung keine Heilungstendenz auf bzw. verschlechterten sich sogar weiter.

**Relative Verkleinerung der Wundfläche**

Im PP-Kollektiv (insgesamt 99 Patienten) betrug die relative Verkleinerung der Wundfläche in der NOSF-Matrix-Gruppe im Median 61,1% gegenüber 7,7% in der Kontrollgruppe. Der mittlere Gruppenunterschied lag bei  $33,6 \pm 15,0\%$  zugunsten der NOSF-Matrix mit einer Untergrenze des einseitigen 95%-KI von 8,6%,

wobei das KI demnach Null nicht miteinschloss. Somit konnte auf eine Überlegenheit der Wirkung der NOSF-Matrix gegenüber dem Referenzprodukt geschlossen werden ( $P = 0,0059$  für den Wilcoxon-Test auf Überlegenheit). Die im ITT-Auswertungskollektiv (117 Patienten) erhobenen Ergebnisse ließen denselben Schluss zu (Median der prozentualen Verkleinerung der Wundfläche: 54,4% in der NOSF-Matrix-Gruppe gegenüber 12,9% in der Kontrollgruppe;  $P = 0,0286$ ). Während des gesamten 12-wöchigen Untersuchungszeitraums war die Wirkung der NOSF-Matrix stärker ausgeprägt als die in der Kontrollgruppe zu verzeichnende Verkleinerung der Wundfläche (Abb 1).

**Absolute Verkleinerung der Wundfläche**

Die bei der letzten Planimetrie ermittelte absolute Verkleinerung der Wundfläche (Abb 2) lag in der NOSF-Matrix-Gruppe im Mittel bei  $2,3 \pm 10,2 \text{ cm}^2$  (Median:  $4,2 \text{ cm}^2$ ) gegenüber  $0,2 \pm 10,4 \text{ cm}^2$  (Median:  $1,0 \text{ cm}^2$ ) in der Kontrollgruppe: Dieser Unterschied ist signifikant ( $P = 0,01$ ; Wilcoxon-Test).

**Abheilgeschwindigkeit**

Die mittlere Abheilgeschwindigkeit war in der NOSF-Matrix-Gruppe mit  $-0,016 \pm 0,285 \text{ cm}^2/\text{Tag}$  (Median:  $-0,056$ ) signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $+0,075 \pm 0,475 \text{ cm}^2/\text{Tag}$ ; Median:  $-0,015$ ;  $P = 0,029$  im Wilcoxon-Test).

**Wahrscheinlichkeit einer mindestens 40%igen Verkleinerung der Wundfläche**

18 Ulzera (10 in der NOSF- und 8 in der Kontrollgruppe) waren bei der letzten Befundkontrolle zu 100% reepithelisiert. Insgesamt 56%

**Tab 2** Patienten- und Ulkuscharakteristika bei Studienbeginn\*

	Kontrollgruppe (n = 60)	NOSF-Gruppe (n = 57)	Insgesamt (n = 117)
Geschlecht (w/m)	36/24	33/24	69/48
Alter (Jahre)	71,0 ± 13,9	71,5 ± 13,1	71,3 ± 13,5
Körpergewicht (kg)	84,7 ± 26,2	81,2 ± 21,8	83,0 ± 24,2
Körpergröße (cm)	168,3 ± 9,5	168,0 ± 10,6	168,2 ± 10,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,8 ± 8,7	28,6 ± 6,8	29,3 ± 7,8
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	26 (43,3)	20 (35,1)	46 (39,3)
Anamnestisch bekannte Venenthrombose, n (%)	23 (38,3)	22 (38,6)	45 (38,5)
Diabetes, n (%)	12 (20,0)	6 (10,5)	18 (15,4)
Ambulante Patienten, n (%)	52 (86,7)	44 (77,2)	96 (82,1)
ABPI	1,03 ± 0,17	1,01 ± 0,10	1,02 ± 0,14
Tragen eines Kompressionsverbandes n (%)†	57 (95,0)	50 (87,7)	107 (91,5)
<b>Ulkuscharakteristika</b>			
Rezidivulcus, n (%)	40 (66,7)	31 (54,4)	71 (60,7)
Ulkusdauer, Monate (Median)	12,1 ± 7,7 (12,0)	10,4 ± 7,1 (8,0)	11,2 ± 7,4 (10,0)
Dauer > 6 Monate, n (%)	35 (58,3)	31 (54,4)	66 (56,4)
Keine Heilungstendenz/ Verschlechterung des Ulkus, n (%)	43 (71,7)	37 (64,9)	80 (68,4)
Ulkusfläche, cm <sup>2</sup> (Median)	10,4 ± 8,4 (7,9)	11,4 ± 10,1 (9,0)	10,9 ± 9,3 (8,1)
Wundfläche ≥ 10 cm <sup>2</sup> , n (%)	22 (36,7)	26 (45,6)	48 (41,0)
<b>Zustand der periläsionellen Haut, n (%)</b>			
Gesund	10 (16,7)	4 (7,0)	14 (12,0)
Gerötet	30 (50,0)	30 (52,6)	60 (51,3)
Ödematös	10 (16,7)	14 (24,6)	24 (20,5)
Ekzematös	8 (13,3)	9 (15,8)	17 (14,5)
Sonstiger Hautzustand	16 (26,7)	17 (29,8)	33 (28,2)
<b>Ulkuspathogenese, n (%)</b>			
Venös	32 (53,3)	32 (56,1)	64 (54,7)
Postphlebitisch	12 (20,0)	8 (14,0)	20 (17,1)
Arterielle Beteiligung	16 (26,7)	17 (29,8)	33 (28,2)

ABPI = Ankle Brachial Pressure Index (Knöchel-Arm-Index); BMI = Body Mass Index; NOSF = Nano-Oligo-Saccharid-Faktor

\*Mittelwert ± Standardabweichung sofern nicht anders angegeben

†Nach Einschluss in die Studie wurde bei allen Patienten mit Ausnahme eines in jeder Gruppe eine Kompressionstherapie durchgeführt.

der mit der NOSF-Matrix versorgten Beinulzera erreichten den Endpunkt einer mindestens 40%igen Verkleinerung der Wundfläche, während dies in der Kontrollgruppe bei lediglich 35% der Wunden der Fall war ( $P = 0,022$ ; Abb 3). Nach der logistischen Regression betrug die Odds-Ratio (NOSF/Kontrolle) für das Erreichen einer mindestens 40%igen Verkleinerung der Wundfläche zugunsten der NOSF-Matrix 2,4 (95%-KI: 1,1–5,3;  $P = 0,026$ ), wobei die Einflussgrößen Ulkuspathogenese, Ulkusdauer Ausmaß der Bedeckung mit Granulationsgewebe im Ausgangsbefund und Aussehen der den Läsionsbereich umgebenden Haut in diesem Modell berücksichtigt wurden. Die Zeit bis zum Erreichen einer mindestens 40%igen Verkleinerung der Wundfläche betrug in der NOSF-Matrix-Gruppe 42 Tage und in der Kontrollgruppe 84 Tage ( $P = 0,06$ ; Log-Rang-

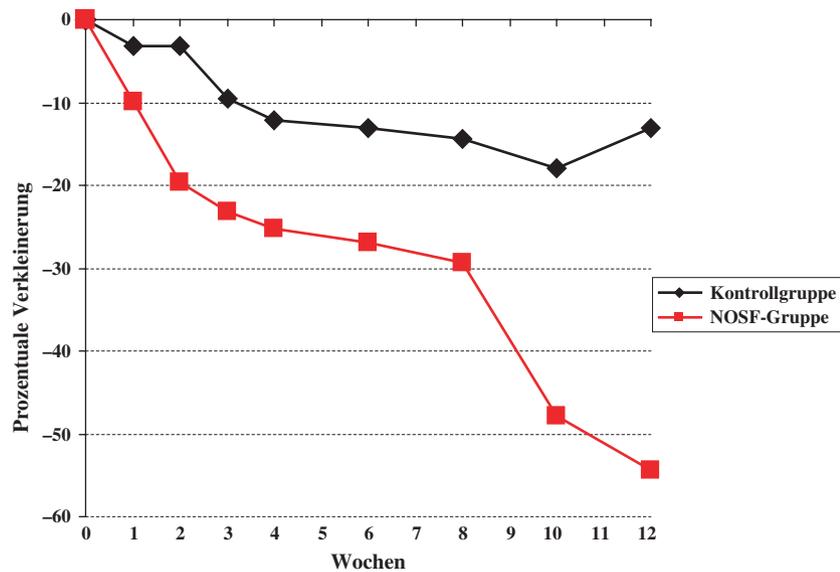
Test). Ferner erwies sich die Dauer des Bestehens des Ulkus als signifikanter Vorhersagefaktor für diesen Endpunkt mit einer Odds-Ratio (OR) von 2,2 (95%-KI: 1,0–4,9;  $P = 0,043$ ) für weniger als sechs Monate lang bestehende Ulzera im Vergleich zu bereits länger vorhandenen Wunden.

### Untergruppenanalyse

Da die Ulkusdauer in diesem Kollektiv allem Anschein nach einen signifikanten prognostischen Faktor für die Abheilung darstellte, wurde durch Stratifizierung des Untersuchungskollektivs nach diesem Parameter (Ulkusdauer ≤6 Monate vs. >6 Monate) nachträglich eine weitere Auswertung vorgenommen. Während bei Berücksichtigung des Gesamtkollektivs die Verkleinerung der Wundfläche und die Abheilgeschwindigkeit in der NOSF-Matrix-Gruppe signifikant besser waren, konnte im

### Kernaussagen

- Nach der logistischen Regression fiel die Odds-Ratio (NOSF/Kontrolle) für das Erreichen einer 40%igen Verkleinerung der Wundfläche zugunsten der NOSF-Matrix aus, wobei die Einflussgrößen Ulkuspathogenese, Ulkusdauer, Ausmaß der Bedeckung mit Granulationsgewebe im Ausgangsbefund und Zustand der den Läsionsbereich umgebenden Haut in diesem Modell berücksichtigt wurden.

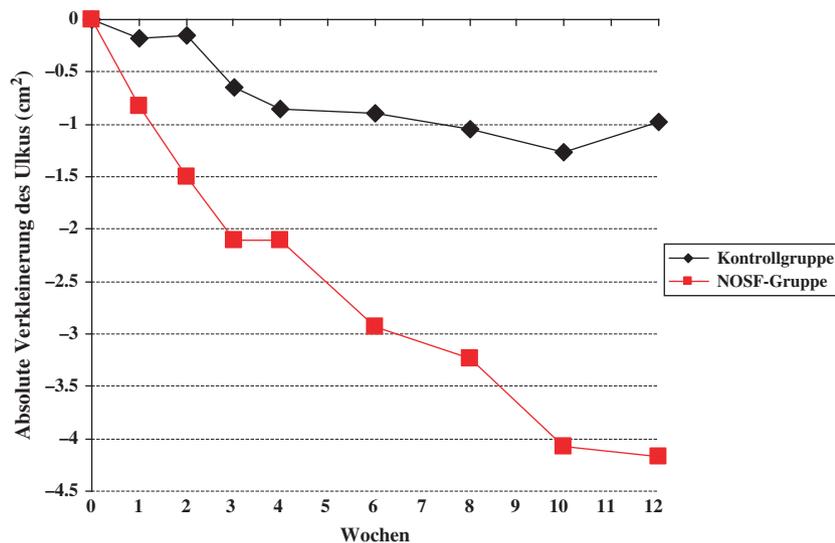


**Abb 1.** Medianwert der relativen (prozentualen) Verkleinerung der Wundfläche im Intent-to-treat-Auswertungskollektiv im Verlauf des 12-wöchigen Behandlungszeitraums. NOSF = Nano-Oligo-Saccharid-Faktor

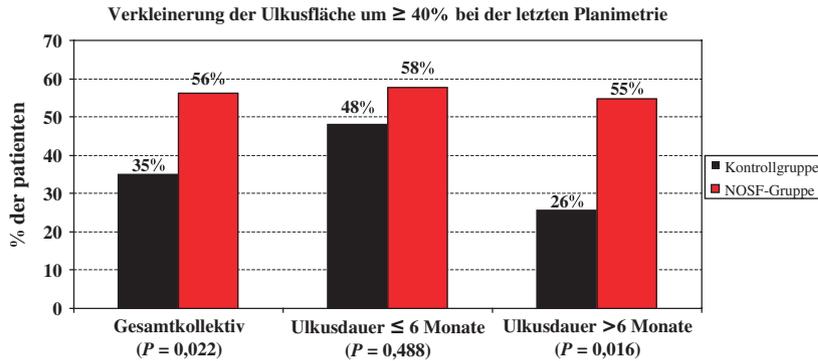
Unterkollektiv der Patienten mit seit weniger als sechs Monaten bestehenden Ulzera kein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden (Tab 3). Im Gegensatz dazu fielen die Ergebnisse im Unterkollektiv der bereits seit mehr als sechs Monaten bestehenden Ulzera in der NOSF-Matrix-Gruppe deutlich signifikant besser aus. So verkleinerten sich innerhalb dieses Unterkollektivs in der NOSF-Matrix-Gruppe 55% und in der Kontrollgruppe 26% der Ulzera um mindestens 40% ( $P = 0,016$ ;  $\chi^2$ -Test).

### Unerwünschte Ereignisse und Akzeptanz der Wundauflagen

Insgesamt 16 lokale unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bei 14 Patienten (24,5%) in der NOSF-Matrix-Gruppe (mit möglichem Kausalzusammenhang mit der NOSF-Matrix) gemeldet. In der Kontrollgruppe wurde über 27 lokale UE bei 23 Patienten (38,3%) berichtet. Die Art der UE war bei den beiden Wundauflagen unterschiedlich (Tab 4). Während Hautreizungen im Bereich der behandelten Läsion in beiden Gruppen vergleichbar häufig vorkamen,



**Abb 2.** Medianwert der absoluten Verkleinerung der Wundfläche (cm<sup>2</sup>) im Intent-to-treat-Auswertungskollektiv im Verlauf des 12-wöchigen Behandlungszeitraums. NOSF = Nano-Oligo-Saccharid-Faktor



**Abb 3.** Prozentualer Anteil der Patienten mit einer bei der letzten Planimetrie erhobenen mindestens 40%igen Verkleinerung der Wundfläche.

wurden überschießende Granulationen in der NOSF-Matrix-Gruppe häufiger gesehen. In der Kontrollgruppe hingegen waren Schmerzen und Infektionen häufiger. Bei sechs Patienten der NOSF-Gruppe und 14 in der Kontrollgruppe machten diese lokalen UE ein Absetzen der Behandlung mit dem jeweiligen Prüfprodukt erforderlich.

Das Auftreten starker Schmerzen war in der Kontrollgruppe der Hauptgrund für den Therapieabbruch. Der Wundaufgaben- bzw. Verbandswechsel gestaltete sich in der NOSF-Matrix-Gruppe insgesamt einfacher als in der Kontrollgruppe (Tab 5). Die Zeit zwischen zwei Wundaufgabenwechseln war in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (alle 3,04 Tage in der NOSF-Gruppe bzw. 2,97 Tage in der Kontrollgruppe).

## DISKUSSION

Die vorliegende 12-wöchige, randomisierte, offene Studie war angelegt zum Nachweis der Nichtunterlegenheit oder Überlegenheit einer neuen Wundaufgabe (NOSF-Matrix) gegenüber dem Referenzprodukt Promogran in der Behandlung des Ulcus cruris venosum. Beim NOSF handelt es sich um ein Oligosaccharid, das die Aktivität von Matrix-Metalloproteinasen, und zwar insbesondere die der MMP-1, in experimentellen Zellkulturmodellen vermindert (26). Der NOSF ist in eine Lipidokolloid-Wundaufgabe eingearbeitet und wird bei Kontakt des Wundsekrets mit der Wundaufgabe aus dieser Matrix in das Mikromilieu der Wunde abgegeben.

Als möglicher Angriffspunkt zur Förderung der Heilung chronischer Wunden wurden die MMP in zahlreichen Grundlagenforschungsarbeiten mit dem Ziel, neue Behandlungsmöglich-

keiten zu erarbeiten, eingehend untersucht (31–36). Im Vergleich zu akuten Wunden ist das Sekret chronischer Wunden durch eine langanhaltende hohe MMP-Aktivität (die zu niedrigen Konzentrationen neu gebildeter extrazellulärer Matrixkomponenten führt), einen übermäßig starken Abbau von Wachstumsfaktoren sowie eine vermehrte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine charakterisiert. Alle diese Faktoren sind zusammen an der Verzögerung bzw. Blockade des natürlichen Heilungsprozesses beteiligt, da sie die Wunde ständig weiter in der Entzündungsphase halten. Allerdings wurden bislang nur wenige MMP-Modulatoren oder -Hemmer klinisch untersucht. Bei einem unlängst in die Therapie eingeführten, in diese Richtung wirkenden Produkt handelt es sich um eine Kollagen-ORC-Matrix (Promogran). Diese bildet bei Kontakt mit dem Wundsekret ein Gel und kann verschiedene MMP aufnehmen und so deren Aktivität hemmen (21, 37). Bei diabetischen Fußulzera fanden sich im Rahmen einer kontrollierten Studie Anhaltspunkte für eine mögliche heilungsfördernde Wirkung von Promogran im Vergleich zu Kompressen, die mit physiologischer Kochsalzlösung getränkt waren (38). In einer weiteren randomisierten Studie zur Behandlung des Ulcus cruris venosum wurde Promogran mit einer mit Vaseline imprägnierten Wundaufgabe verglichen; dabei konnte eine signifikant höhere Abheilgeschwindigkeit nachgewiesen werden (27). Daher wurde Promogran als Referenzprodukt für die vorliegende Studie gewählt.

Die in diese klinische Prüfung eingeschlossenen Beinulzera können auf jeden Fall als schlecht heilende Wunden gelten. So war das Untersuchungskollektiv im Mittel älter als 70 Jahre; die Ulzera bestanden seit durchschnittlich

## Kernaussagen

- Während Hautreizungen im Bereich der behandelten Läsion in beiden Gruppen vergleichbar häufig vorkamen, wurden überschießende Granulationen in der NOSF-Matrix-Gruppe häufiger gesehen. In der Kontrollgruppe hingegen waren Schmerzen und Infektionen häufiger. Bei 6 Patienten der NOSF-Gruppe und 14 in der Kontrollgruppe machten diese lokalen UE ein Absetzen der Behandlung mit den Prüfprodukten erforderlich.
- Im Vergleich zu akuten Wunden ist das Sekret chronischer Wunden durch eine langanhaltende hohe MMP-Aktivität, die zu niedrigen Konzentrationen neu gebildeter extrazellulärer Matrixkomponenten führt, einen übermäßig starken Abbau von Wachstumsfaktoren sowie eine vermehrte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine charakterisiert. Alle diese Faktoren sind an der Verzögerung bzw. Blockade des natürlichen Heilungsprozesses beteiligt, da sie die Wunde ständig weiter in der Entzündungsphase halten.

**Kernaussagen**

- Beim Hauptzielkriterium wie auch bei allen sekundären Endpunkten konnte die Überlegenheit der Wirkung der NOSF-Matrix im Vergleich zur Wirkung von Promogran in der Behandlung des Ulcus cruris venosum gezeigt werden.

**Tab 3** Wundheilungsparameter nach Ulkusbauer-Unterkollektiven\*

	Unterkollektiv mit Ulkusbauer ≤6 Monate		Unterkollektiv mit Ulkusbauer >6 Monate		P-Wert†
	NOSF-Gruppe (n = 26)	Kontrollgruppe (n = 25)	NOSF-Gruppe (n = 31)	Kontrollgruppe (n = 35)	
Ulksfläche bei Studienbeginn (cm <sup>2</sup> )	8,0 ± 5,8 (5,9)	9,5 ± 8,1 (5,8)	14,4 ± 12,0 (11,0)	11,0 ± 8,7 (8,6)	0,193
Relative Verkleinerung der Wundfläche (%)	-36,5 ± 80,2 (-63,5)	-21,6 ± 86 (-28,3)	-26,5 ± 72,9 (-44,3)	1,0 ± 70,3 (-7,7)	0,044
Absolute Verkleinerung der Wundfläche (cm <sup>2</sup> )	-3,4 ± 5,8 (-4,6)	-1,7 ± 11,4 (-1,9)	-1,3 ± 12,9 (-4,1)	0,9 ± 9,6 (0,6)	0,019
Abheilgeschwindigkeit (cm <sup>2</sup> /Tag)	-0,057 ± 0,156 (-0,055)	-0,017 ± 0,487 (-0,034)	0,358 ± 0,017 (-0,059)	0,116 ± 0,469 (-0,007)	0,027
Anzahl und prozentualer Anteil der Ulzera mit einer mindestens 40%igen Verkleinerung der Wundfläche	15 (57,7%)	12 (48,0%)	17 (54,8%)	9 (25,7%)	0,016

NOSF = Nano-Oligo-Saccharid-Faktor

\*Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung (Median)

†Wilcoxon-Test

11 Monaten; bei 61% der Wunden handelte es sich um Rezidivulzera; außerdem war die Ulkusfläche im Ausgangsbefund durchschnittlich größer als 10 cm<sup>2</sup>. Alle diese Kriterien sind bekanntermaßen Vorhersagefaktoren für eine schlechte Wundheilung (39-41). Dies erklärt denn wohl auch, warum etwa 70% der ausgewählten Wunden im Ausgangsbefund trotz entsprechender lokaler Wundbehandlung und allgemeiner medizinischer Betreuung nach Einschätzung erfahrener Prüfarzte keine Heilungstendenz aufwiesen bzw. sich sogar noch weiter verschlechterten.

Als Hauptzielkriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit war die prozentuale (relative) Verkleinerung der Wundfläche gegenüber dem Ausgangswert festgelegt worden. Die Studie selbst wurde zwar offen durchgeführt, doch erfolgte die Beurteilung des Hauptzielkriteriums zentral und verblindet durch einen unabhängigen Untersucher. Außerdem wurde ein unabhängiges Unternehmen mit der statistischen Auswertung beauftragt. Dieser Endpunkt wurde als Indikator einer wundheilungsfördernden Wirkung bei Wunden ohne Heilungstendenz herangezogen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine nach 3 bis 4 Wochen erreichte 20- bis 40%ige Verkleinerung der Wundfläche bei Beinulzera einen hohen Vorhersagewert für einen vollständigen Wundschluss nach 20 – 24 Wochen besitzt (42–45). Auch alle sekundären Endpunkte (absolute Verkleinerung der Wundfläche, Abheilgeschwindigkeit und prozentualer Anteil der Ulzera mit einer mindestens 40%igen Verkleinerung der Wundfläche gegenüber dem Ausgangsbefund) hängen mit dem Hauptzielkriterium der Wirksamkeit zusammen und geben zusätzlich Aufschluss über die Möglichkeit, mit der geprüften Wundaufgabe den Heilungsprozess einzuleiten.

Beim Hauptzielkriterium wie auch bei allen sekundären Endpunkten konnte die Überlegenheit der Wirkung der NOSF-Matrix im Vergleich zur Wirkung von Promogran in der Behandlung des Ulcus cruris venosum gezeigt werden. Diese Befunde lassen eventuell den Schluss zu, dass die bereits an anderer Stelle (46–48) in der Behandlung akuter und chronischer Wunden nachgewiesenen klinischen Vorteile der Lipidokolloid-Matrix durch die Einarbeitung des NOSF-Wirkstoffs möglicherweise weiter verbessert wurden. Die Wirkung der Promogran Matrix im Sinne einer Verkleinerung der

**Tab 4** Lokale unerwünschte Ereignisse

	NOSF-Gruppe (n = 57)		Kontrollgruppe (n = 60)	
	Anzahl Ereignisse	Prävalenz (%)	Anzahl Ereignisse	Prävalenz (%)
Anzahl und Art der unerwünschten Ereignisse	n = 16		n = 27	
Hautreizungen im Bereich der behandelten Läsion	7	12,3	8	13,3
Schmerzen (zwischen Wundauflagenwechseln)	4	8,8	12	20,0
Überschießende Granulation	4	7,0	1	1,7
Infektion	1	7,0	6	10,0
Endgültiges Absetzen der Behandlung	n = 6		n = 14	

NOSF = Nano-Oligo-Saccharid-Faktor

Wundfläche war insgesamt geringer als der in der Studie von Vin et al. (27) beobachtete Effekt. Diese Autoren zeigten nach 12-wöchiger Behandlung mit Promogran eine Verkleinerung der Wundfläche um durchschnittlich 54,4% (Median: 82,4%). Die dort beobachtete Wirkung war damit um einiges stärker ausgeprägt als der in unserer Studie für die Promogran-Matrix erhobene Effekt (mittlere Wundflächenverkleinerung 8,3%; Median: 13,0%). Diese Diskrepanz hängt möglicherweise mit Unterschieden zwischen den rekrutierten Kollektiven zusammen. So war die Heilungstendenz der in der Studie von Vin et al. eingeschlossenen Ulzera in der Promogran-Gruppe mit einer mittleren Ulkusdauer von  $8,4 \pm 11,0$  Monaten (Median: 3 Monate) denn auch besser als in unserer Studie ( $12,1 \pm 7,7$  Monate; Median: 12 Monate). Auch die Ulkusfläche war in der Arbeit von Vin et al. mit  $7,0 \pm 6,8$  cm<sup>2</sup> (Median: 4,5 cm<sup>2</sup>) kleiner als in der Promogran-Gruppe unserer Studie ( $10,4 \pm 8,4$  cm<sup>2</sup>; Median: 7,9 cm<sup>2</sup>).

Die in der vorliegenden Studie zwar nicht vorab geplanten, aber aus gegebenem Anlass dennoch durchgeführten Untergruppenanalysen scheinen diese Annahme zu bestätigen. Bei den noch nicht so lange bestehenden Ulzera ( $\leq 6$  Monate) kam die Ulkusfläche in der Ausgangslage den in der Studie von Vin et al.

angegebenen Werten am nächsten. In diesem Unterkollektiv gab es zwar einen Trend zu Gunsten der Behandlung mit der NOSF-Matrix, doch bestanden hier bei keinem der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede zwischen den beiden Wundauflagen. Darüber hinaus waren die mit Promogran erzielten Ergebnisse hier offensichtlich besser als die im Unterkollektiv der älteren Ulzera erreichten, die gleichzeitig auch die größten Wunden darstellten. In letzterem Unterkollektiv wies Promogran klinisch eine nur schwache Wirkung auf, während für die NOSF-Matrix eine eindeutige und klinisch relevante stimulierende Wirkung auf den Heilungsprozess verzeichnet werden konnte: So fand sich bei 55% der Ulzera eine mindestens 40%ige Verkleinerung der Wundfläche.

Die dokumentierte Akzeptanz der NOSF-Matrix war besser als die des Referenzprodukts. Denn die Lokaltherapie gestaltete sich allem Anschein nach mit der NOSF-Matrix einfacher. Dies lässt sich möglicherweise mit der Darreichungsform der NOSF-Matrix als echte Wundauflage erklären. Im Gegensatz dazu bildet die Kollagen-ORC-Matrix ein Gel und erfordert daher beim Wundauflagen- bzw. Bandwechsel mehr Manipulationen der Wunde, die mit einem höheren traumatischen

### Kernaussagen

- Die dokumentierte Akzeptanz der NOSF-Matrix war besser als die des Referenzprodukts: Die Lokaltherapie gestaltete sich allem Anschein nach mit der NOSF-Matrix einfacher.
- Hinsichtlich der Lokalverträglichkeit bestand der auffälligste Unterschied zwischen den beiden Gruppen im prozentualen Anteil der Patienten bei denen über Schmerzen und Infektionen berichtet wurde: Dieser war im Kontrollarm mehr als doppelt so hoch.
- Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in dieser Studie die Wirksamkeit der neuen NOSF-Matrix bei der Förderung des Wundschlusses beim Ulcus cruris venosum belegt wurde. Dabei erwies sich die NOSF-Matrix bei der Wirksamkeit einer Kollagen-ORC-Matrix als überlegen. Selbst Patienten mit den am schlechtesten heilenden Ulzera (alte und große Wunden) profitierten von dieser neuen Wundauflage.
- Die NOSF-Matrix ist demnach eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit für die Lokaltherapie des Ulcus cruris venosum, und hierbei insbesondere für venöse Beinulzera mit schlechter Heilungstendenz.

**Tab 5** Akzeptanz der Wundauflage

	NOSF-Gruppe		Kontrollgruppe	
	n*	n (%)	n*	n (%)
Schwierigkeiten beim Entfernen der Wundauflage	1050	4 (0,4)	984	110 (11,2)
Verkleben der Wundauflage mit dem Wundbett	328	12 (3,4)	358	56 (17,1)
Blutung beim Entfernen der Wundauflage	1045	4 (0,4)	980	34 (3,5)
Schmerzen beim Entfernen der Wundauflage†	1045	33 (3,2)	1092	152 (15,4)

NOSF = Nano-Oligo-Saccharid-Faktor

\*Anzahl der dokumentierten lokalen Behandlungsmaßnahmen

†Vom Pflegepersonal als stark bzw. sehr stark eingestufte Schmerzen

Potential und vermehrt mit Schmerzen verbunden sein können.

Hinsichtlich der Lokalverträglichkeit bestand der auffälligste Unterschied zwischen den beiden Gruppen beim prozentualen Anteil der Patienten, bei denen über Schmerzen und Infektionen berichtet wurde: Dieser war im Kontrollarm mehr als doppelt so hoch. Über das in der Promogran-Gruppe beobachtete häufige Auftreten schmerzhafter UE wurde auch an anderer Stelle bereits berichtet (27). Der ebenfalls beobachtete Unterschied bei der Häufigkeit von Infektionen hat keine offensichtliche Erklärung. Möglicherweise erhöht sich das Risiko lokaler Infektionen infolge der insgesamt geringeren Wirkung von Promogran auf den Heilungsprozess.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in dieser Studie die Wirksamkeit der neuen NOSF-Matrix bei der Förderung des Wundschlusses beim Ulcus cruris venosum belegt wurde. Dabei erwies sich die NOSF-Matrix bei der Wirksamkeit einer Kollagen-ORC-Matrix als überlegen. Darüber hinaus profitierten selbst Patienten mit den am schlechtesten heilenden Ulzera (alte und große Wunden) von dieser neuen Wundaufgabe. Die NOSF-Matrix ist demnach eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit für die Lokaltherapie des Ulcus cruris venosum, und hierbei insbesondere für venöse Beinulzera mit schlechter Heilungstendenz.

## REFERENCES

- Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *Br J Surg* 1994;81:182-7.
- Graham ID, et al. Prevalence of lower-limb ulceration: a systematic review of prevalence studies. *Adv Skin Wound Care* 2003;16:305-16.
- Walker NK, et al. Does capture-recapture analysis provide more reliable estimates of the incidence and prevalence of leg ulcers in the community? *Aust N Z J Public Health* 2002;26:451-5.
- Marklund B, Sulau T, Lindholm C. Prevalence of non-healed and healed chronic leg ulcers in an elderly rural population. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:58-60.
- Nelzen O, et al. Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. *J Epidemiol Community Health* 1991;45:184-7.
- Callam MJ, et al. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1389-91.
- Baker SR, Stacey MC. Epidemiology of chronic leg ulcers in Australia. *Aust N Z J Surg* 1994;64:258-61.
- Steed DL, et al. Wound-healing trajectories as outcome measures of venous stasis ulcer treatment. *Int Wound J* 2006;3:40-7.
- Steed DL. Wound-healing trajectories. *Surg Clin North Am* 2003;83:547-55, vi-vii.
- Robson MC, et al. Wound healing trajectories as predictors of effectiveness of therapeutic agents. *Arch Surg* 2000;135:773-7.
- Whitney JD. Overview: acute and chronic wounds. *Nurs Clin North Am* 2005;40:191-205, v.
- Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005;366:1736-43.
- Sibbald RG, et al. Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. *Ostomy Wound Manage* 2003;49:23-51.
- Mulder GD, Vande Berg JS. Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. Relevance to debridement and new technologies. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002;92:34-7.
- Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann Med* 2002;34:419-27.
- Murphy MO, et al. Expression of growth factors and growth factor receptor in non-healing and healing ischaemic ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:516-22.
- Chan RK, et al. Effect of recombinant platelet-derived growth factor (Regranex) on wound closure in genetically diabetic mice. *J Burn Care Res* 2006;27:202-5.
- Ovington LG. Overview of matrix metalloprotease modulation and growth factor protection in wound healing. Part 1. *Ostomy Wound Manage* 2002;48(6 Suppl):3-7.
- James TJ, et al. Evidence of oxidative stress in chronic venous ulcers. *Wound Repair Regen* 2003;11:172-6.
- Mwaura B, et al. The impact of differential expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer, matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 and PDGF-AA on the chronicity of venous leg ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:306-10.
- Lobmann R, et al. Expression of matrix metalloproteinases and growth factors in diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. *J Diabetes Complications* 2006;20:329-35.
- Clarke-Moloney M, et al. A review of technological approaches to venous ulceration. *Crit Rev Biomed Eng* 2005;33:511-56.
- Harding KG, Moore K, Phillips TJ. Wound chronicity and fibroblast senescence - implications for treatment. *Int Wound J* 2005;2:364-8.
- O'Donnell TF Jr, Lau J. A systematic review of randomized controlled trials of wound dressings for chronic venous ulcer. *J Vasc Surg* 2006;44:1118-25.
- Palfreyman SJ, et al. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001103.
- Coulomb B. Etude des effets d'un Composé Innovant sur des déséquilibres biologiques et biochimiques de la cicatrisation: intérêt pour le traitement des plaies chroniques. In: Update and new strategies in management of chronic wounds. Dijon, 2006.

- 27 Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *J Wound Care* 2002;11:335–41.
- 28 Wiens BL. Choosing an equivalence limit for non-inferiority or equivalence studies. *Control Clin Trials* 2002;23:2–14.
- 29 Piaggio G, et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006;295:1152–60.
- 30 Le Henanff A, et al. Quality of reporting of non-inferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006;295:1147–51.
- 31 Xue M, Le NT, Jackson CJ. Targeting matrix metalloproteinases to improve cutaneous wound healing. *Expert Opin Ther Targets* 2006;10:143–55.
- 32 Medina A, et al. Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:306–19.
- 33 Armstrong DG, Jude EB. The role of matrix metalloproteinases in wound healing. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002;92:12–18.
- 34 Herouy Y, et al. Matrix metalloproteinases and venous leg ulceration. *Eur J Dermatol* 2000;10:173–80.
- 35 Yager DR, et al. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol* 1996;107:743–8.
- 36 Weckroth M, et al. Matrix metalloproteinases, gelatinase and collagenase, in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol* 1996;106:1119–24.
- 37 Cullen B, et al. Mechanism of action of PROMOG-RAN, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002;10:16–25.
- 38 Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg* 2002;137:822–7.
- 39 Chaby G, et al. Refractory venous leg ulcers: a study of risk factors. *Dermatol Surg* 2006;32:512–9.
- 40 Gohel MS, et al. Risk factors for delayed healing and recurrence of chronic venous leg ulcers – an analysis of 1324 legs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:74–7.
- 41 Skene AJ, et al. Venous leg ulcers: a prognostic index to predict time to healing. *BMJ* 1992;305:1119–21.
- 42 Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2002;119:1420–5.
- 43 Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Dermatol* 2000;142:960–4.
- 44 Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Which venous leg ulcers will heal with limb compression bandages? *Am J Med* 2000;109:15–9.
- 45 Phillips TJ, et al. Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:627–30.
- 46 Letouze A, Voinchet V, Hoecht B, Muentzer KC, Vives F, Bohbot S. Using a new lipidocolloid dressing in paediatric wounds: results of French and German clinical studies. *J Wound Care* 2004;13:221–5.
- 47 Meaume S, Ourabah Z, Cartier H, Granel-Brocard F, Bressieux JM, Bohbot S. Evaluation of a lipidocolloid wound dressing in the local management of leg ulcers. *J Wound Care* 2005;7:329–34.
- 48 Smith J, Barrett S, Hayes W, Kirby P, Walsh S, Gittins E, Whitehurst F, Cooper R. Evaluation of Urgotul® plus K-Four compression for venous leg ulcers. *Br J Nurs* 2004;13(TVN Suppl):S20–8.