

Aus dem Karl-Olga Krankenhaus Stuttgart
Klinik für Gefäßchirurgie, Endovaskularchirurgie und Angiologie
Interdisziplinäres Gefäßzentrum

**Askina® Calgitrol® Paste in der Behandlung
chronischer Unterschenkelwunden**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Eupper, Raúl Christian
2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. D. Bail

2. Berichterstatter: Professorin Dr. A. Strölin

Tag der Disputation: 01.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung.....	8
1.1. Die Geschichte des Silbers in der Medizin.....	8
1.2. Antibakterielle Wirkung von Silber.....	10
1.3. Toxikologie von Silber.....	12
1.4. Bakterielle Resistenz.....	15
1.5. Wirkspektrum von Silber	17
1.6. Einsatz von Silber in der Medizin	19
1.7. Chronische Wunden.....	20
1.8. Wundauflagen.....	23
1.9. Wundauflagen mit Silber	25
1.10. Askina® Calgitrol® Paste	26
2. Fragestellung.....	32
3. Material und Methoden	33
3.1. Studienabbruch.....	33
3.2. Patientenkollektiv	33
3.3. Abstrichentnahme	35
3.2.1. Technik der Abstrichentnahme	35
3.4. Bestimmung der Keimzahl	36
3.5. Anwendung der Askina® Calgitrol® Paste	36
3.6. Bestimmung der Wundgrößen	37
3.7. Dokumentation.....	39

3.8. Statistische Analyse	41
4. Ergebnisse.....	42
4.1. Abstrichergebnisse.....	42
4.1.1. Staphylokokken.....	42
4.2.2. Streptokokken.....	48
4.2.3. Escherichia Coli	49
4.2.4. Pseudomonas aeruginosa	52
4.2.5. Enterokokken.....	54
4.2. Wundgröße	56
4.2.1. Beispielhafte Reduktion der Wundgröße an einem Patienten.....	58
4.3. Nebenwirkungen	58
5. Diskussion.....	59
5.1. Keimreduktion unter der Behandlung mit Askina® Calgitrol® Paste	59
5.1.1. Staphylococcus aureus.....	59
5.1.2. Andere Staphylokokken Spezies	60
5.1.3. Streptokokken.....	60
5.1.4. E. coli	61
5.1.5. Pseudomonas aeruginosa	61
5.1.6. Enterokokken.....	62
5.2. Der Einfluss von Askina® Calgitrol® Paste auf die Wundheilung.....	62
5.3. Unterschiede in der Wirksamkeit von Askina® Calgitrol® Paste in Abhängigkeit der Wundgenese.....	64
6. Zusammenfassung	66
7. Literaturverzeichnis	68
8. Erklärung zum Eigenanteil	74
9. Anhänge.....	76
9.1. Patientenaufklärung und Einwilligung	76
9.2. Dokumentationsbogen	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich des Silbergehalt von silberhaltigen Wundauflagen nach Thomas [74]	26
Tabelle 2: Dokumentationszeitpunkte.....	40
Tabelle 3: Staphylococcus aureus.....	43
Tabelle 4: Koagulase-negative Staphylokokken.....	45
Tabelle 5: Staphylococcus epidermidis	46
Tabelle 6: Streptokokken.....	49
Tabelle 7: Escherichia Coli.....	50
Tabelle 8: Pseudomonas aeruginosa	52
Tabelle 9: Enterococcus species.....	54
Tabelle 10: Wundgröße im Zeitverlauf in cm ²	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Antiproliferative Aktivität von Silber Nanopartikeln (nach Asharani et al. 2009 [12]).....	11
Abbildung 2: Entstehung von bakteriellen Biofilmen (nach Hoppe 2012 [49])	18
Abbildung 3: Entscheidungshilfe zum Einsatz von antimikrobiellen Wundauflagen (nach: Internationaler Konsens – Adäquate Anwendung von Silberverbänden bei Wunden, 2012 [73]).....	25
Abbildung 4: Freisetzung und Wirkdauer von Askina® Calgitrol® (nach: Braun: Askina Clagitrol - Das Silberalginat aus der Tube, 2012 [79]).....	27
Abbildung 5: Antimikrobielle Wirkung von Askina® Calgitrol® gegen MRSA, E. coli und P. aeruginosa (nach: Braun Reports HOSP 283A und HOSP 303 [80]).....	29
Abbildung 6: Silberblutwerte bei der Therapie mit Askina® Calgitrol® (nach: Braun: Askina® Clagitrol® - Das Silberalginat aus der Tube, 2012 [79])	30
Abbildung 7: Steriles Abstrichbesteck mit Transportmedium - Firma Deltalab	36
Abbildung 8: Bestimmung der Wundgröße mit Hilfe der Ellipse	38
Abbildung 9: Imitio® Wunddokumentation	39
Abbildung 10: Darstellung der Wundbesiedelung mit Staphylococcus Aureus im Zeitverlauf	44
Abbildung 11: Darstellung der Wundbesiedelung mit Staphylococcus epidermidis im Zeitverlauf.	47
Abbildung 12: Darstellung der Wundbesiedelung mit E. Coli im Zeitverlauf.....	51
Abbildung 13: Darstellung der Wundbesiedelung mit P. aeruginosa im Zeitverlauf.....	53
Abbildung 14: Darstellung der Wundbesiedelung mit Enterococcus Species im Zeitverlauf.	56
Abbildung 15: Darstellung der Wundgröße im Zeitverlauf	57

Abkürzungsverzeichnis

ABI	Knöchel Arm Index (engl.: ankle brachial index)
ACP	Askina® Calgitrol® Paste
Ag	Silber (lat.: argentum)
Ag ₂ SO ₄	Silbersulfat
AgNP	Silbernanopartikel
(p)AVK	(periphere) Arterielle Verschlusskrankheit
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
E. coli	Escherichia coli
E. faecalis	Enterococcus faecalis
E. faecium	Enterococcus faecium
Fa.	Firma
KBE	Koloniebildende Einheit
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
Ppm	Parts per million
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (engl.: randomized controlled trial)
ROS	Sauerstoffradikale (engl.: reactive oxygen species)

1. Einleitung

Patienten mit vaskulären Erkrankungen (arterielle oder venöse Ulcera), Diabetes mellitus (diabetisches Fußsyndrom) und langer Bettlägerigkeit (Dekubitalulcera) sind für chronische Wundinfektionen besonders gefährdet. Häufig findet sich bei Patienten mit chronischen Wunden eine multifaktorielle Genese. Die demographische Altersentwicklung in den Industrienationen und die Zunahme von kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und Bewegungsmangel lassen eine Zunahme an chronischen Wunden durch die oben genannten Ursachen erwarten.

Aufgrund der in den letzten Jahrzehnten zunehmenden bakteriellen Resistenzentwicklung auf antibakterielle Substanzen und Selektion von multiresistenten Erregern steht die Therapie der chronischen Wunden vor neuen Herausforderungen. Therapieresistente Wundinfektionen oder Infektionen mit multiresistenten Erregern können zu schwerwiegenden Komplikationen wie z.B. Sepsis, Amputationen und einer vermehrten Hospitalisation führen.

Daher wurden neue Therapieregime entwickelt. Topische Antiseptika auf Silberbasis stellen hierbei eine Alternative und Ergänzung in der Behandlung chronischer Wunden dar.

1.1. Die Geschichte des Silbers in der Medizin

Silber ist eines der ältesten bekannten Elemente. Seine antibakterielle Wirkung machten sich bereits die Perser um 1000 v. Chr. zu Nutzen. So schrieb Herodotus (484 – 425 v. Chr.), dass kein persischer Herrscher Wasser trank, das nicht aus einem versilberten Gefäß stammte [1].

Auch Römer, Griechen und Ägypter wendeten diese Art der Wasserdeseinfektion an, um Wasser und Lebensmittel zu konservieren. Bis weit ins 20. Jahrhundert kam diese Technik zur Anwendung [1, 2]. Hinweise auf den medizinischen Einsatz von Silber in der Wundheilung finden sich erstmals bei den Makedoniern. Sie benutzten Silberplatten um postoperativen Wundinfektionen vorzubeugen oder diese zu therapieren [1].

Hippocrates (460 – 370 v. Chr.) verwendete Silberaufbereitungen zur Therapie von Ulzera und zur Verbesserung der Wundheilung [1]. Hierbei handelte es sich vermutlich um Silbernitratverbindungen, die bereits 69 v. Chr. in einem Arzneibuch erwähnt wurden [3].

Der erste gesicherte Nachweis von Silbernitrat in der Wundversorgung wird auf Gabor im Jahr 702-705 zurückgeführt [1]. Philippus Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim, besser bekannt als Paracelsus (1493 – 1541 n.Chr.), verwendete Silbernitrat als ätzende Verbindung in der Therapie von Wunden - eine Praxis, die bis heute Bestand hat [1].

Im Jahr 1852 verschloss Dr. J. Marion Sims erstmals vesicovaginale Fistelgänge mit feinen Silberdrähten und konnte damit eine vollständige Heilung erreichen, was mit herkömmlichen Nahtverfahren bisher nicht gelungen war [4].

Ein weiterer Vorreiter beim medizinischen Einsatz von silberhaltigen Produkten war Dr. Carl Sigmund Franz Crede, der 1881 erstmals silbernittrathaltige Augentropfen zur Prävention der Ophthalmia neonatorum (Neugeborenenkonjunktivitis) bei Neugeborenen anwendete. Die Ophthalmica neonatorum war damals für 20 bis 79 Prozent der frühkindlichen Blindheit verantwortlich. Durch den Einsatz seiner Augentropfen konnte Crede innerhalb von 13 Jahren die Inzidenz der Neugeborenenkonjunktivitis von ca. 8% auf fast 0% senken [5].

Der erste Einsatz von kolloidalem Silber als Antiseptikum in der Wundversorgung wird auf B.C. Crede im Jahr 1891 zurückgeführt [1]. Bei kolloidalem Silber handelt es sich um kleine Partikel (1nm bis 1 μ m) elementaren Silbers, die in Lösungen oder Emulsionen verwendet werden (siehe Kapitel 1.6).

Dr. William Halstead, Chirurg und Co-Gründer der Johns Hopkins Medical School in Baltimore, verwendete ab 1896 silberhaltige Folie zur Therapie geschlossener Wunden, eine Praxis die bis zum Ende des Zweiten Weltkrieges Bestand hatte [6].

Zwischen 1900 und 1940 wurde kolloidales Silber zur Therapie von Puerperalsepsis, Staphylokokkensepsis, eitriger Tonsillitis, akuter Epididymitis und anderer Infektionskrankheiten sowohl oral als auch parenteral eingesetzt. In diesem Zeitraum wurden Tausende Patienten mit kolloidalem Silber behandelt [1].

Der Einsatz von kolloidalem Silber war in der Regel sicher, jedoch zeigte sich bei der parenteralen Applikation von hohen Dosen eine erhöhte Toxizität. So wurden nach der hochdosierten parenteralen Anwendung Fälle von epileptischen Anfällen bis hin zum Tod beschrieben. Bei der oralen Applikation von hohen Dosen an kolloidalem Silber kam es zu vermehrten gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen [1].

Nach der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming (1881 – 1955) geriet die antibakterielle Wirkung von Silber in der modernen Medizin zunehmend in Vergessenheit. Erst durch das vermehrte Auftreten von multiresistenten Keimen rückte Silber in den letzten Jahren erneut in den Fokus der medizinischen Forschung.

1.2. Antibakterielle Wirkung von Silber

Silber, im lateinischen „Argentum“ (Ag), ist ein Edelmetall und als inerte Substanz nur schwach bis nicht reaktionsfähig. Um seine antibakterielle Wirkung zu erlangen, muss es von Ag^0 zu Ag^+ oxidiert werden. Dieser Oxidationsschritt erfolgt an der Luft nur zögerlich, im wässrigen Milieu wie z.B. Wundexsudat wird die Oxidation beschleunigt [7].

Der genaue molekulare Mechanismus der bakteriziden Wirkung ist noch nicht endgültig geklärt. Silberionen setzen bei ihrer antibakteriellen Wirkung an verschiedenen bakteriellen Zellstrukturen an. Zum einen schädigen sie die bakterielle Zellwand und hier insbesondere in der Zellwand gebundene Proteine. Rosenkranz und Carr 1972 zeigten, dass das meiste Silber in den Proteinen der Zellmembran und nur ein geringer Anteil in der lipidhaltigen Zellwand gebunden wurde [8]. Bei ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen, der mit Silbersulfat (Ag_2SO_4) behandelten *Pseudomonas aeruginosa* Stämme, wiesen sie Zelldeformitäten mit sogenannten „surface blebs“ nach. Dies sind Ausstülpungen der Bakterienwand, die erste Anzeichen für den Zelluntergang darstellen. In Ag_2SO_4 resistenten Stämmen konnten diese Deformitäten nicht nachgewiesen werden [9].

Neuere Untersuchungen der bakteriziden Wirkung von Silbernanopartikeln (AgNP) konnten eine Bindung von AgNP an sulfathaltige Proteingruppen und eine damit verbundene Schädigung der bakteriellen Zellmembran nachweisen [10].

Die meisten Autoren scheinen sich also einig zu sein, dass die Membranbindung und Schädigung der Membranfunktion wichtige Bestandteile der bakteriziden Wirkung von Silber sind (siehe **Abbildung 1**) [11].

Nachdem Silbermoleküle die bakterielle Zellwand durch freie Diffusion, Endozytose oder über membrangebundene Proteine (sogenannte Carrier-Proteine oder Permeasen) überwunden haben, kommt es intrazellulär zu einer Vielzahl von Prozessen, die mit großer Wahrscheinlichkeit in ihrer Gesamtheit die bakterielle Zellproliferation hemmen [12].

Ein weiterer Ansatzpunkt der antibakteriellen Wirkung sind bakterielle RNA- und DNA-Strukturen. Silberionen binden bei neutralem PH-Wert (7) an einige Nukleosid- und Nukleotidmoleküle. Dabei scheint die Stickstoff-Gruppe-7 der Purinbasen der bevorzugte Bindungsort zu sein [11].

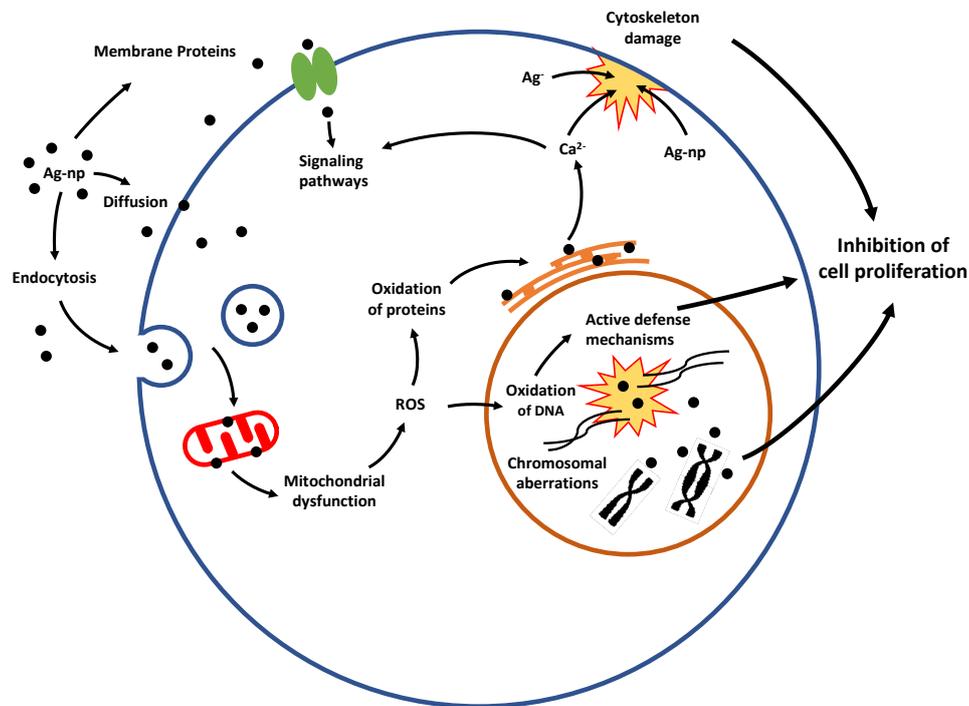


Abbildung 1: Antiproliferative Aktivität von Silber Nanopartikeln (nach Asharani et al. 2009 [12])

Fox und Modak zeigten in einer Reihe von Experimenten, dass nur das Silber einer Silbersulfadiazin-Verbindung mit freier isolierter DNA reagiert und neue Komplexe ausbildet. Zum Nachweis nutzen sie radioaktiv markiertes Silber und Sulfadiazin (S³⁵) [13]. Bei den bereits zuvor beschriebenen Experimenten zeigten Fox et al. einen Bindungsanteil der Silberionen von 3% an RNA und 12% an DNA-Moleküle [13]. Die übrigen Silberionen wurden von Proteinen und intrazellulären Polysacchariden gebunden. Asharani et al. konnten bei Versuchen, in denen sie Fibroblasten-Zellreihen mit Silbernanopartikeln (AgNP) versetzten, nachweisen, dass es zu einem 10% höheren Auftreten von Chromosomenaberrationen und damit zum Untergang der Bakterienzelle kommt [12].

Neben der direkten Schädigung der DNA kommt es auch zu zytoplasmatischen Veränderungen durch AgNP und Silbermoleküle. Asharani und Kollegen konnten bei ihren Untersuchungen einen Ca^{2+} Eflux aus den Zellen und eine damit verbundene erniedrigte intrazelluläre Ca^{2+} Konzentration nach der Behandlung mit AgNP beobachten. Nach Beendigung der Exposition kam es langsam zu einer Normalisierung der Werte [12]. Veränderungen der intrazellulären Ca^{2+} Hämostase spielen eine große Rolle in pathologischen und toxikologischen Prozessen und sind ein früher Indikator der Zellschädigung [12]. Ca^{2+} -Ionen können über verschiedene Signalwege Phospholipasen, Proteasen und Endonukleasen aktivieren und damit die Toxizität von AgNP weiter steigern [14, 15]. Neben dem direkten Einfluss auf die Zellschädigung führt repetitiver In- und Eflux von Calcium in die Mitochondrien zu einer Schädigung der mitochondrialen Membranen. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Bildung von Sauerstoffradikalen (ROS) und einer Hemmung der ATP-Synthese [15]. Im Rahmen einer erhöhten mitochondrialen Ca^{2+} -Konzentration kommt es zur Freisetzung von Cytochrom C, Endonuklease G und weiterer apoptotischer Faktoren ins Cytosol [16]. Dadurch kommt es zur Bildung von apoptotischen Figuren und der Zelluntergang wird eingeleitet.

1.3. Toxikologie von Silber

Silber gelangt hauptsächlich über die Luft, die Nahrung oder medizinische Produkte in den menschlichen Körper. Der Absorptionsgrad von freiem Silber zeigt dabei abhängig vom jeweiligen Absorptionsweg eine starke Schwankung. Während bei der gastrointestinalen Zufuhr etwa 10 % des Silbers in die Blutbahn resorbiert werden [17], gelangen bei der topischen Applikation von Silber weniger als 4% in die Blutbahn [18].

Der Großteil des topisch resorbierten ionischen Silbers bindet an freie Anionen (Chlorid und Phosphatgruppen) und lagert sich im Wundgewebe ab und bildet starke inerte Komplexe mit Albumin und Makroglobulinen, die es in das Knochenmark und die Weichteile transportieren. Diese gebundenen und abgelagerten Ionen bilden somit potentiell toxische Komplexe [19].

Nach der Aufnahme wird Silber über verschiedene Wege aus dem Körper eliminiert. Vorwiegend wird Silber über die Leber ausgeschieden. Hierbei spielt die biliäre Exkretion von Silbermetallothionein-Komplexen eine wesentliche Rolle. Hamilton und Scott

1950 zeigten in Tierversuchen an Ratten, dass es nach Ligatur des Ductus choledochus und anschließender oraler Applikation von radioaktiv markiertem Silber zu einer vermehrten Silberablagerung in der Leber kam [20].

Spezifische metallbindende Proteine, sogenannte Metallothioneine binden Silber und andere Metalle im Blutplasma mit einer hohen Affinität und erleichtern dadurch die biliäre Elimination dieser Stoffe und verhindern eine vermehrte Ablagerung in den Weichteilen [21].

Einen weiteren Eliminationsweg stellt die renale Filtration dar [22, 23]. Allerdings spielt die renale Filtration im Vergleich zur biliären Exkretion eine untergeordnete Rolle [19].

Durch Ablagerungen von freien Silberpartikeln des Blutplasmas in Nägeln und Haaren kommt es zu einer geringen, aber kontinuierlichen Silberausscheidung aufgrund des Nagel- und Haarwachstums [19]

Einige Studien zeigen eine zytotoxische Wirkung bei der Anwendung von silberhaltigen Substanzen [19, 24]. Dabei reagieren Silberionen mit zellulären Proteinen, Enzymen und freien Sulfhydrylgruppen und führen dadurch zu strukturellen Schäden, Denaturierung und mitochondrialer Dysfunktion [19, 24]. Eine Karzinogenität konnte bis jetzt in keinem in vivo und zytotoxischen Testverfahren endgültig nachgewiesen werden [19]. Das U.S. Department of Health and Human Resources (HHS; USA) stufte silberhaltige Substanzen zur medizinischen Behandlung 2016 erneut als bedenkenlos ein [25].

In der Schwangerschaft sollten silberhaltige Substanzen nur unter großer Vorsicht verwendet werden, da sie zu Infertilität, fetalen Wachstumsstörungen und Abort führen können [19]. In Tierversuchen mit Affen, denen zwischen dem 27. und 43. Tag der Schwangerschaft eine 1% Silbernitrat-Lösung intrauterin appliziert wurde, zeigten sich nach 1-2 Tagen vaginale Blutungen und bei allen Tieren kam es zum Abort [26]. Um eine teratogene Wirkung von Silber endgültig auszuschließen, sind weiterführende Studien unabdingbar.

Die Occupational Safety and Health Administration (OSHA; USA) und Mine Safety and Health Administration (MSHA; USA) schreiben am Arbeitsplatz eine maximale Höchstdosis von 0.01 mg/m^3 pro Jahr sowohl für metallische als auch für gelöste Silberbestandteile vor [21]. Bei Überschreitung dieses Grenzwerts kann es zu Argyrosis conjunctivae kommen, einer blaugrauen Pigmentation der Konjunktiva und Cornea beidseits, die durch Silberablagerungen bedingt ist [19, 27]. Der Krankheitswert dieser Ablagerungen ist umstritten. Einige Autoren beschreiben Zellnekrosen durch lysosomale Autophagozytose [27, 28], andere ein erhöhtes Risiko für einen Katarakt [28].

Eine weitere Erkrankung nach übermäßiger Silberexposition ist die Argyrie. Sie tritt gehäuft nach chronischer Inhalation oder Aufnahme von metallischem oder ionisiertem Silber durch die Nahrung auf [19]. Dabei kommt es zu Ablagerungen von inerten Präzipitationen wie Silbersulfiden in den Lysosomen der Zellen des Bindegewebes von Blutgefäßen und Drüsen der Dermis papillaris [19, 29, 30].

Es kann die lokale von der generalisierten Argyrie unterschieden werden. Bei beiden Formen kommt es zu einer blaugrauen Verfärbung der Haut. Besonders betroffen sind hierbei die lichtexponierten Hautregionen wie die Hände und das Gesicht [31]. Auch Jahre nach der Exposition können sich die Verfärbungen ausbreiten und lebenslanglich erhalten bleiben [32].

Der Krankheitswert dieser Hautverfärbungen ist unklar. Nach B. G. Lansdown zeigt sich keine Evidenz, dass die Argyrie mit Zellschäden, einer geringeren Lebenserwartung und einer geänderten sensorischen Wahrnehmung der Haut einhergeht [19].

Neben den Ablagerungen von Silberbestandteilen in der Haut und den Augen kommt es bei einer systemischen Absorption auch zu Ablagerungen in Leber, Nieren, Gehirn und Knochenmark [19].

Die Leber wird in klinischen und experimentellen Studien meist als Hauptorgan der Akkumulation und Ausscheidung von Silber genannt. Jedoch zeigen sich selbst bei Patienten mit einem Silberblutspiegel von mehr als $200 \text{ } \mu\text{g/l}$ (Normwert: $<1 \mu\text{g/l}$ [33]) oder einer klinisch fortgeschrittenen Argyrie keine irreversiblen Schäden der Hepatozyten [19].

Coombs et al. zeigten, dass es bei Patienten die unter Verbrennungen von mehr als 10% der Körperoberfläche litten und daher mit 1%iger Silbersulfadiazine-Salbe behandelt wurden, zu einer hepatischen Dysfunktion kam [34]. Bei 15 von 20 Patienten kam

es nach 4 bis 35 Tagen zu einer Erhöhung der Gamma-GT, Alanintransferase und Aspartattransferase. Es konnte keine Korrelation zwischen der Höhe des Silberserumspiegels und der Schwere der hepatischen Dysfunktion nachgewiesen werden. Die hepatische Dysfunktion zeigte sich nach Beendigung der Silberexposition rückläufig. Elektronenmikroskopisch konnten Silberablagerungen in den Lysosomen der Hepatozyten nachgewiesen werden [34].

Neben der Leber fanden Coombs et al. auch Ablagerungen von Silber in der Niere. Allerdings in deutlich geringerem Ausmaß. So zeigte sich ein Silberanteil von 0.18 µg/g Nassgewicht in der Niere im Vergleich zu 14 µg/g in der Leber [34].

Silberablagerungen konnten in der glomerulären Basalmembran, dem arteriellen Endothel und den elastischen Wandschichten nachgewiesen werden, ohne einen strukturellen Schaden hervorzurufen [35].

Westhofen und Schäfer 1986 zeigten am Beispiel eines Patienten mit generalisierter Argyrie, bei dem es zu progressiven Geschmacks- und Geruchsstörungen, Vertigo und Hypästhesien kam, dass Silberablagerungen eine toxische Wirkung auf das ZNS haben und die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. In der Röntgenspektroskopie zeigten sich Silber- und Schwefelablagerungen in den betreffenden Hirnarealen [36]. Weiterhin konnte bei der Behandlung von Verbrennungen mit Silbersulfadiazinen (SSD) (z.B. Flammazine-Salbe) ein Abfall der Leukozytenzahl im Blutbild festgestellt werden [37-40]. Nach Beendigung der Therapie mit SSD kam es in den meisten Fällen wieder zur Normalisierung der Leukozytenzahl und zu keinen bleibenden Blutbildveränderungen [41].

Wie bei anderen Metallen kann es auch bei Silber zu Kontaktallergien und zur verzögerten Hypersensitivität kommen. Dabei zeigt die metallische (Ag) Form im Vergleich zur ionisierten (Ag⁺) Form eine geringere allergische Potenz. Gaul et al. konnten nachweisen, dass länger gelagerte silberhaltige Lösungen eine höhere Anzahl allergischer Hautreaktionen hervorriefen als frisch hergestellte Lösungen mit einem geringeren Anteil an ionisiertem Silber [42].

1.4. Bakterielle Resistenz

Eine bakteriellen Resistenz gegenüber antibakteriellen Mitteln liegt vor, wenn die Konzentration am Wirkort nicht ausreicht um das Keimwachstum zu hemmen oder den Keim gänzlich abzutöten [43].

Antibiotika werden in vier Klassen unterteilt, die sich in ihren bakteriellen Angriffspunkten unterscheiden [44]:

- 1) Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese
(z.B. β -Lactam-Antibiotika, Glycopeptide)
- 2) Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese
(z.B. Aminoglykoside, Tetrazykline, Makrolide, Clindamycin)
- 3) Hemmung der DNA Replikation
(z.B. Gyrasehemmer, Nitroimidazole)
- 4) Hemmung der Synthese wichtiger bakterieller Metabolite
(z.B. Sulfonamide)

Zur bakteriellen Resistenzentwicklung werden zwei Hauptmechanismen gezählt. Zum einen die Resistenzentwicklung aufgrund des genetischen Potentials. Hierbei kommt es zur Vererbung bestehender Resistenzmechanismen auf die nächste Generation und zur Entwicklung neuer Resistenzmechanismen durch Mutation von antibiotischen Zielstrukturen. Zum anderen entstehen Resistenzen durch den bakteriellen Selektionsdruck. Hiermit ist gemeint, dass sich durch den therapeutischen und paratherapeutischen Einsatz von Antibiotika nur resistente Bakterienstämme weiter vermehren können [43].

In den letzten Jahrzehnten kam es durch den vermehrten Einsatz von Antibiotika im medizinischen Bereich sowie im landwirtschaftlichen Bereich zu einer zunehmenden Entwicklung von Resistenzen. Besonders multiresistente bakterielle Keime wie z.B. MRSA (Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*), VRE (Vancomycin resistente Enterokokken), ESBL (Extended-Spectrum-Beta-Lactamase) oder 3- bzw. 4-MRGN (Multiresistente gramnegative Bakterien) stellen im klinischen Alltag zunehmende Probleme dar, da sie durch ihre Resistenzmechanismen kaum noch Ansatzpunkte für eine antibiogrammgerechte Therapie geben.

Während die Zahl der invasiven Infektionen mit MRSA in den letzten Jahren rückläufig ist [45], nehmen die Infektionen mit VRE, ESBL und multiresistenten gramnegativen Keimen zu [46].

1.5. Wirkspektrum von Silber

Von Naegele gilt als Erster, der die antibakterielle Wirkung von Silber in seiner ionisierten Form feststellte. Seine Forschungen zeigten auch, dass Silber ein effizienter antimikrobieller Stoff gegen mindestens 650 ihm bekannter Arten von Einzellern war, aber nur schwach bis überhaupt nicht gegen Schimmelpilze und Parasiten wirkte [1]. Seit von Naegeles Entdeckungen im 19. Jahrhundert folgten viele weitere Untersuchungen über das Wirkspektrum von Silber. In einer Reihe von In-vitro-Studien konnte eine antimikrobielle Wirksamkeit von Silberionen ab einer Konzentration von 5 µg/mL nachgewiesen werden [47].

Neben der in Kapitel 1.2. beschriebenen zytotoxischen Wirkung von Silberionen kommt es bei niedrigen Silberkonzentrationen zusätzlich zu einer Hemmung der bakteriellen Biofilmbildung [48].

Bei Biofilmen handelt es sich um bakterielle Mikrokolonien, die sich auf meist feuchten Oberflächen ablagern und von einer extrazellulären Matrix umgeben sind. Diese extrazelluläre Matrix besteht zum Hauptbestandteil aus Polysacchariden. Proteine, Nukleinsäuren und Lipide bilden weitere Bestandteile [49]. Besonders bei chronischen Wunden spielt die Biofilmproduktion eine wichtige Rolle. Biofilme erhöhen die bakterielle Tenazität und können sowohl physiologisch als auch pathogen sein. Percival et al. 2011 gehen davon aus, dass 65% aller nosokomialen Infektionen auf Biofilm produzierende Keime zurückgehen [50]. Als klinisch relevante Biofilm-Infektionen werden hierbei die folgenden genannt:

1. **Otitis media:** Streptococcus spp.
2. **Zystische Fibrose:** Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia
3. **Chronische Wunden:** Streptococcus spp., Staphylococcus spp.,
Enterococcus spp., Fusobacterium spp., Pseudomonas aeruginosa, uvm.
4. **Endokarditis:** Streptococcus spp., Staphylococcus spp.,
Enterococcus spp., gramnegative Bakterien

Nach Hoppe sind zur Ausbildung eines bakteriellen Biofilms folgende Voraussetzungen nötig [49]:

1. Kontakt der Oberfläche mit Flüssigkeit
2. Nährstoffreiches Milieu in dem sich die Bakterien vermehren können
3. Vorhandensein von frei zirkulierenden Bakterien

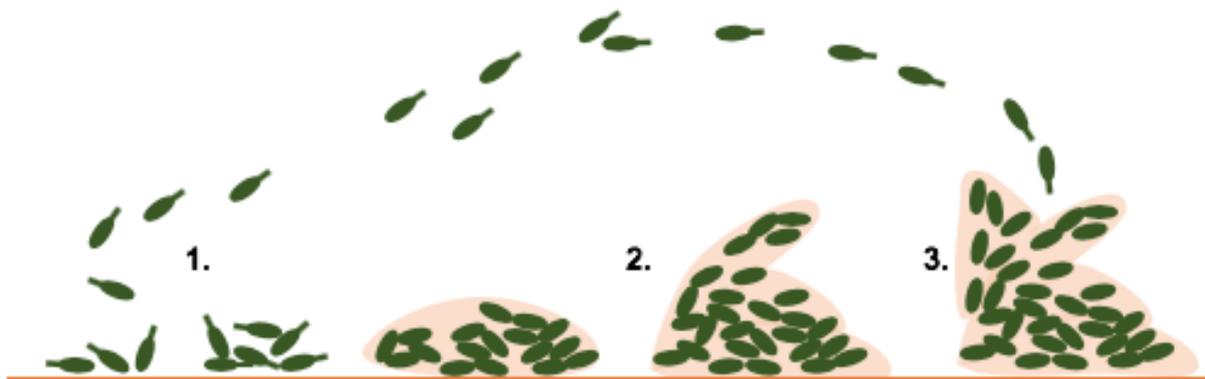


Abbildung 2: Entstehung von bakteriellen Biofilmen (nach Hoppe 2012 [49]) :

1.) Reversible Adhäsion von frei zirkulierenden Bakterien auf einer feuchten Oberfläche. 2.) Durch die bakterielle Produktion von Bestandteilen der extrazellulären Matrix kommt es zur irreversiblen Bindung der Bakterien an die Oberfläche. 3.) Im weiteren Verlauf kommt es zum Wachstum und zur Ablösung von neu entstandenen frei zirkulierenden Bakterien [49].

Silberionen binden - wie bereits zuvor erwähnt - an freie Schwefelgruppen von Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren. Dadurch wird die Bildung der extrazellulären Matrix verhindert bzw. erschwert, wodurch die bakterielle Biofilmproduktion gehemmt wird. Percival et al. konnten diese Hemmung durch Untersuchungen an Kolonien mit *Staphylococcus aureus*, *Escheria coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* und *Pseudomonas aeruginosa* nachweisen [51].

1.6. Einsatz von Silber in der Medizin

Aufgrund der breiten antibakteriellen Wirkung gegen grampositive und gramnegative Bakterien, Pilze, Protozoen und einige Viren wird Silber in einer Vielzahl medizinischer Produkte verwendet. Neben dem medizinischen Einsatz wird Silber in Textilien, der Wasserhygiene und einer Vielzahl weiterer Materialien wie Glas oder Titan verwendet. In den 1970er-Jahren wurde Silber-Sulfadiazin Salbe (Flamazine®) zur Therapie von Verbrennungen eingeführt. Dabei konnten antibakterielle Effekte durch silbersulfadiazinhaltige Substanzen nachgewiesen und eine raschere Wundheilung festgestellt werden [52, 53].

Bis heute stellen sulfadiazinhaltige Silbersubstanzen einen wichtigen Therapiepfeiler in der topischen Therapie von Verbrennungswunden dar [54]. Neu entwickelte Produkte wie Acticoat™ (Westaim Biomedical Inc., Fort Saskatchewan, Alberta, Canada) oder Silverlon® (Argentum Medical, L.L.C., Lakemont, Georgia) bieten eine kontinuierlichere und verlängerte Freisetzung von nanokristallinem Silber in die Wunde. Unter nanokristallinem Silber werden Partikelgrößen von 1-100 nm zusammengefasst. Nanokristallines und kolloidales Silber werden häufig als Synonyme verwendet, wobei kolloidales Silber Partikelgrößen bis 1000 nm miteinschließt.

Dadurch müssen diese Auflagen seltener gewechselt werden. Dies führt zu einer Senkung der Kosten, einer geringeren Anzahl an nosokomialen Infektionen und zu einer höheren Patientencompliance [54].

Im Bereich der Gefäßprothesen erlangen silberbeschichtete Produkte aufgrund der erhöhten Resistenzlage gegenüber herkömmlichen Antibiotikabeschichtungen einen zunehmenden Stellenwert.

In einer vergleichenden Studie zwischen antibiotikabeschichteten (Rifampicin) und silberbeschichteten Gefäßprothesen zeigte sich ein Vorteil der Silberbeschichtung besonders im gramnegativen Keimspektrum. Bei grampositiven Keimen hatte Rifampicin eine höhere antibakterielle Wirksamkeit. Für beide Beschichtungen konnte im Vergleich zur unbeschichteten Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere Keimzahl innerhalb der ersten 4 Tage nachgewiesen werden [55]. Andere Studien zeigten allerdings keine Effektivität [56].

Außer bei Gefäßprothesen werden Silberbeschichtungen zum Teil auch bei Hüftprothesen verwendet. Allerdings zeigte sich hier gegenüber herkömmlichen Beschichtungen kein Vorteil hinsichtlich der Senkung des Risikos für postoperative Protheseninfektionen [57].

Experimentelle und klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass Silberverbindungen ein wirksames Mittel in der Prävention und gegen das Fortschreiten von Karies sowohl bei den Milch- als auch bei den bleibenden Zähnen sind. Der Wirkmechanismus der Silberverbindungen auf kariesshaltigem Zahngewebe ist noch nicht gänzlich nachgewiesen. Er beinhaltet zum einen die Hemmung des Demineralisierungsprozesses, zum anderen die antibakterielle Wirkung wie in anderen Geweben, mit einer Schädigung der bakteriellen Zellmembran und zytoplasmatischer Enzyme, sowie der Hemmung der bakteriellen DNA-Replikation [58].

1.7. Chronische Wunden

Nach S3-Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. von 2012 (bisher nicht überarbeitet) wird eine chronische Wunde als „*Integritätsverlust der Haut und einer oder mehrerer darunter liegenden Strukturen mit einer fehlenden Abheilung innerhalb von acht Wochen*“ definiert [59].

In epidemiologischen Studien wird von einer 1-2 prozentigen Lebenszeitprävalenz an einer chronischen Wunde zu erkranken ausgegangen [60]. Durch Zunahme der Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen ist anzunehmen, dass in Zukunft die Prävalenz von chronischen Wunden weiter ansteigen wird.

Hayer et al. 2016 konnten in einer Prävalenz- und Inzidenzstudie anhand von Daten der Krankenkassen von 9 Millionen Versicherten einen signifikanten, jährlichen Anstieg der Inzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr) und Prävalenz (Gesamtzahl der Erkrankungen in einer Population) für den Zeitraum von 2010 bis 2012 nachweisen [61]. Die Prävalenz betrug 2012 ungefähr 330000 Patienten und die geschätzte Inzidenz lag bei 180000 [61].

Bei 330000 behandelten Patienten und durchschnittlichen Gesamtkosten von 9000 € pro Patient pro Jahr kommt es somit zu geschätzten Gesamtkosten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von 3 Milliarden Euro [62].

Die Hauptursache chronischer Wunden stellen Ulcera venöser Genese (37-80% aller Ulcus cruris) dar, gefolgt von arteriellen und diabetischen Ulcera [59].

Diese drei Ursachen stellen den Großteil der Ätiopathogenese dar, seltenere Ursachen wie traumatische, infektiöse, toxische, lymphogene, thermische, neurogene, strahlungsinduzierte und maligne Ulcera sollten differenzialdiagnostisch ebenfalls beachtet werden.

Die Wundheilung verläuft in der Regel in vier Phasen: Gerinnungsphase, Entzündungsphase, Bildung von Granulationsgewebe und Remodeling der extrazellulären Matrix [63].

1) Gerinnungsphase (Minuten):

Durch Aktivierung der Gerinnungskaskade wird die Wunde mit einem Koagel auf Fibrin und Thrombozyten bedeckt.

2) Frühe Entzündungsphase (Stunden):

Neutrophile Granulozyten wandern in die Wundränder ein. Durch Phagozytose werden nekrotische Zellbestandteile und Bakterien entfernt.

3) Späte Entzündungsphase und Bildung von Granulationsgewebe (3. - 7. Tag):

Durch Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren werden Makrophagen und Fibroblasten angezogen, die neue extrazelluläre Matrix produzieren und die Bildung von neuen Blutgefäßen induzieren.

4) Remodeling der extrazellulären Matrix (ab der 2. Woche):

Durch Quervernetzungen der Kollagenfasen und Einwanderung von Keratinozyten wird die Wunde stabilisiert und verschlossen.

Chronische Wunden stagnieren durch ein Ungleichgewicht von Zytokinen und Wachstumsfaktoren und eine erhöhte Produktion von Sauerstoffradikalen (ROS) im Stadium der Entzündungsphase [64]. Eine gestörte Gefäßneubildung/Angiogenese spielt besonders bei Patienten mit Diabetes mellitus eine entscheidende Rolle in der Ausbildung chronischer Wunden. Hierbei kommt es zu einer lokalen Hypoxie im Wundgewebe, welche Nekrosen induziert [64].

In der Diagnostik chronischer Wunden ist die ABCDE-Regel von Dissemond 2017 [65] praktikabel:

A->Anamnese

Dauer, Vorerkrankungen, kardiovaskuläres Risikoprofil, Reiseanamnese, etc.

B->Bakterien

Screening-Untersuchung zum Nachweis bakterieller Kolonisation und multiresistenter Erreger

C->Klinische Untersuchung

Lokalisation der Wunde, Größe, Wundumgebung

D->Durchblutung

Knöchel-Arm-Index (ABI), direktionale Doppler-Sonographie, ggf. zusätzliche invasive Verfahren

E->Extras

Zusätzliche diagnostische Verfahren, z.B. Biopsie, genetische Analysen, Serologie

Die Therapie chronischer Wunden benötigt ein interdisziplinäres, multimodales und individuelles Vorgehen. Die enge Zusammenarbeit von Ärzten und Wundmanagern, sowie eine hohe Patienten-Compliance sind hierfür erforderlich. Selbst unter adäquater Therapie zeigen chronische Wunden hohe Rezidivraten und lange Behandlungsverläufe. Neben den unmittelbaren Krankheitsfolgen, wie z.B. Schmerzen oder Einschränkungen in der Mobilität, haben chronische Wunden weitere Einflüsse auf die Lebensqualität der Patienten. So leiden viele Patienten an Depression, Scham, sozialer Isolation, finanziellen Belastungen und vermehrten Krankenhausaufenthalten [60]. Neben kausalen Therapieoptionen wie Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren, Verbesserung der Durchblutungssituation oder Kompressionsbehandlung wird durch den Wund-D.A.CH. (Dachverband Wundheilungsgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz) eine frühzeitige lokale Therapie chronischer Wunden empfohlen.

Als mögliche Behandlungsleitlinie dient hierbei das Akronym M.O.I.S.T. [66].

M-> Moisture balance

Management der Wundflüssigkeit. I.d.R. vermehrte Exsudation, daher Auswahl absorbierender Wundauflagen

O-> Oxygen balance

Lokale Verbesserung des Sauerstoff-Angebots

I-> Infection control

Kontrolle der bakteriellen Besiedlung. Zusammenfassung aller antiseptischen lokalen Maßnahmen (Desinfektion, antimikrobielle Wundauflagen, etc.).

Antibiotische Therapie nur bei systemischer Beteiligung, keine topische Applikation

S-> Support

Maßnahmen, die den Wundheilungsprozess unterstützen sollen. Z.B. Wachstumsfaktoren, Matrixmetalloproteasen, etc.

T-> Tissue management

Maßnahmen des lokalen Wundmanagements. Debridement von Verkrustungen, VAC-Therapie, etc.

1.8. Wundauflagen

Wundauflagen haben eine lange Tradition in der Versorgung von Wunden. Bereits 2000 v. Chr. verwendeten die Sumerer Pflaster, die aus einer Mischung von Kräutern, Salben und Ölen bestanden. Die Ägypter verwendeten um 1400 v. Chr. Pasten aus Honig, Fett und Scharpie (aus Leinen und Baumwollfasern bestehender Wundverband) [67].

1874 verwendete Alphonse Guerin, ein Pariser Chirurg, einen neuartigen Wundverband aus Baumwolle. Dieser wurde in mehreren Schichten um die Wunde gewickelt und für mehrere Wochen belassen, um Wunden trocken zu halten. Dies stellte den Beginn der Gaze-Therapie dar, die bis Mitte des 20. Jahrhunderts den Goldstandard in der Wundversorgung darstellte [67].

Ab 1962 verabschiedete man sich zunehmend vom Dogma der stets trockenen, „atmenden“ Wundverbände durch die Arbeiten von Maibach/Hinman und Winter. Winter konnte in Tierversuchen an Schweinen nachweisen, dass Wunden schneller reepitalisieren, wenn sie von der Umwelt (Luft, Flüssigkeit, Trockenheit, etc.) abgeschirmt sind

[68]. Maibach und Hinman konnten dies 1963 auch für menschliche Wunden nachweisen [69].

Diese Experimente führten zur Entwicklung von feuchtigkeitsspeichernden bzw. spendenden Wundauflagen. Feuchte Wundverhältnisse fördern die Migration von Keratinozyten und damit verbunden die Bildung einer provisorischen Matrix aus Fibrin, Fibronectin und Kollagen Typ V [70].

Powers et al. teilen die feuchtigkeitsspeichernden Wundauflagen in 5 Gruppen ein: Filme, Schaumstoffe, Hydrogele, Hydrokolloide und Alginat [67].

Besonders Hydrokolloide spielen zunehmend eine Rolle in der Behandlung chronischer Wunden. Alginat und Schaumstoffe sollen nach Ansicht der Autoren bei stark nässenden/exsudativen Wunden eingesetzt werden, wohingegen Hydrogele besonders ihren Einsatz bei nekrotischen, trockenen Wunden finden. Filme bilden lediglich bei oberflächlichen Ulzerationen eine Therapieoption [67].

Nach Sood et al. soll die ideale Wundauflage folgende Eigenschaften besitzen [71]:

- feuchte, saubere Wundfläche schaffen
- Hydratation bei trockenen Wunden
- Übermäßiges Exsudat entfernen
- Austrocknung vermeiden
- umliegende Gewebe schützen
- Gasaustausch erlauben
- Undurchlässigkeit für Mikroorganismen besitzen
- frei von toxischen Partikeln sein
- Partikel oder Fasern freisetzen
- ideale Anpassung an die Wundform
- nicht-traumatisch bei Verbandswechseln sein
- einfache Handhabung und Kosteneffizienz

In der Therapie der chronischen Wunden stellen Wundauflagen jedoch nur einen kleinen Teil der Therapieoptionen dar. Neben der Wahl der geeigneten Wundauflage spielt auch die Optimierung der lokalen Wundbedingung eine große Rolle.

Angioplastie, arterielle Bypass-Operationen oder konsequente Kompressionstherapie stellen Behandlungsoptionen zur Optimierung der arteriellen und venösen Zirkulation

dar. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Dyslipoproteinämie, Adipositas und Rauchen sollten optimiert werden.

Da die Therapie chronischer Wunden ein langwieriger Prozess ist und regelmäßige Therapiekontrollen erfordert, ist die Compliance des einzelnen Patienten besonders wichtig.

1.9. Wundauflagen mit Silber

Silberhaltige Wundauflagen werden in der Medizin auf Grund ihrer antibakteriellen Wirkung vielfältig verwendet, zum Beispiel als Puder, Schaum, Hydrogel oder Hydrokolloid.

Eine antibakterielle Wirkung kann ab Konzentrationen von 5-40 mg/l silberhaltiger Ionen erreicht werden [72].

Silberhaltige Wundauflagen, bzw. antimikrobielle Wundauflagen kommen bei infizierten bzw. kritisch kolonisierten Wunden zum Einsatz (siehe **Abbildung 3**) [73]. Klinische Zeichen einer infizierten Wunde sind: Putride Sekretion, Rötung, Überwärmung, Schwellung und Schmerzen.

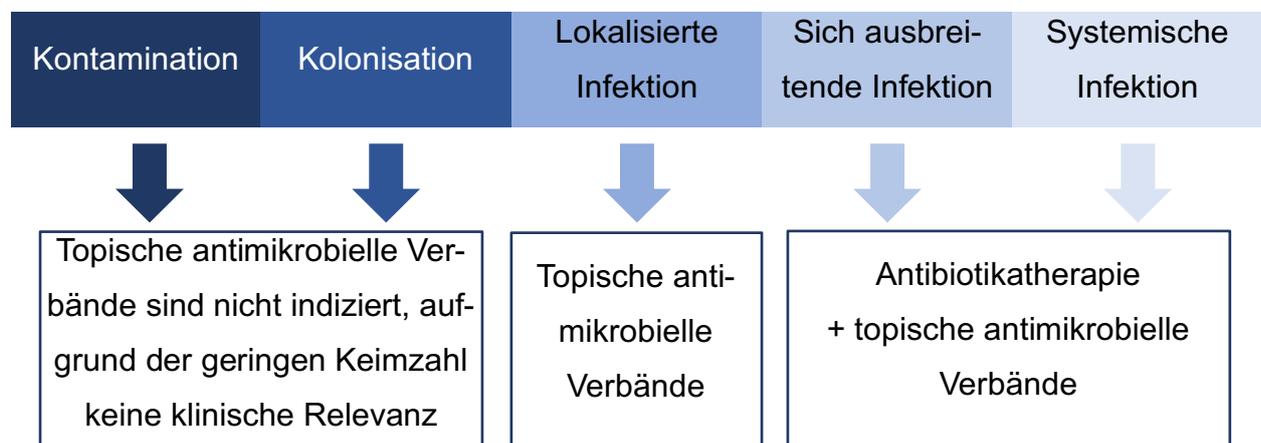


Abbildung 3: Entscheidungshilfe zum Einsatz von antimikrobiellen Wundauflagen (nach: Internationaler Konsens – Adäquate Anwendung von Silberverbänden bei Wunden, 2012 [73])

Neben dem Einsatz bei infizierten akuten und chronischen Wunden können silberhaltige Wundauflagen auch zur Infektionsprophylaxe bei Wunden mit hohem Infektionsrisiko eingesetzt werden. Hierzu zählen unter anderem Wunden im Bereich des Afters, Verbrennungswunden und Wunden jeglicher Art bei immunsupprimierten Patienten [73].

Eine Übersicht über den Silbergehalt verschiedener silberhaltiger Wundauflagen zeigt

Tabelle 1.

Silberhaltige Wundauflage	Silbergehalt (mg/100cm ²)
Askina® Calgitrol®	141
Acticoat®	105
Aquacel Ag®	8,3
SilvaSorb®	5,3
Actisorb Silver 220®	2,7

Tabelle 1: Vergleich des Silbergehalt von silberhaltigen Wundauflagen nach Thomas [74]

1.10. Askina® Calgitrol® Paste

Askina® Calgitrol® Paste (ACP) der Firma B. Braun ist eine silberhaltige Wundauflagen, die zur Therapie von infizierten oder kritisch kolonisierten Wunden eingesetzt werden kann. Von einer kritischen Kolonisation spricht man ab einer Keimzahl von 10⁵ KBE/g Wundmaterial [75].

Bei einer Paste handelt es sich um eine Suspension (Flüssigkeits-/Feststoffmischung). Sie besteht aus einem hohen Anteil an Feststoffen (>10% Feststoffanteil) und ist im Gegensatz zu Salben oder Cremes nur streichfest und nicht fließfähig.

Die Paste und die Applikation über eine lange Tülle ermöglichen eine bessere Wundauskleidung besonders bei schwierigen Wundformen wie z.B. Fistelgängen und tief reichenden Wunddefekten.

Durch Kontakt mit Wundflüssigkeit kommt es zu einer Flüssigkeitsaufnahme der Alginate-Matrix und zu einer Freisetzung von Silberionen und Calciumalginatmolekülen. Ein

Befeuchten der Wundauflage ist durch die Flüssigkeitsaufnahme und das in der Alginat-Matrix bereits gebundene Wasser daher nicht erforderlich [76].

Im Vergleich zu anderen silberhaltigen Wundauflagen bietet ACP einen hohen Silbergehalt wie

Tabelle 1 zeigt.

Askina® Calgitrol® Paste besteht aus einer Silber-Calcium-Alginat-Matrix. Die durchschnittliche Konzentration an Silberionen wird mit 180 mg pro 15 g angegeben [76].

Die minimale Konzentration von Silber, bei der eine Hemmung des mikrobiellen Wachstums auftritt, beträgt 20-40 ppm (parts per million) Silber [77] oder 30-40 mg/l [78].

In in-vitro-Versuchen konnte bei Askina® Calgitrol® Paste eine relativ niedrige Konzentration von 30-40 ppm Silber und eine kontinuierliche Freisetzung von Silberionen über sieben Tage nachgewiesen werden [77] (Siehe **Abbildung 4**). Dadurch wird zum einen die antimikrobielle Wirkung der Paste sichergestellt, zum anderen wird durch die niedrige Konzentration das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen gering gehalten.

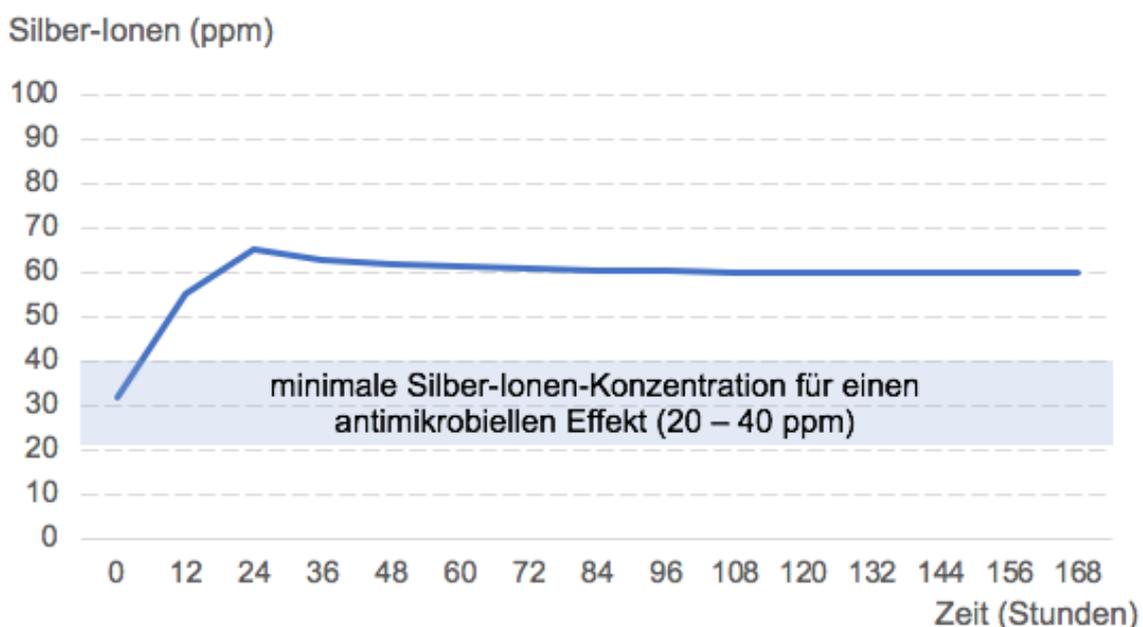


Abbildung 4: Freisetzung und Wirkdauer von Askina® Calgitrol® (nach: Braun: Askina Clagitrol - Das Silberalginat aus der Tube, 2012 [79])

Barrett und Patton konnten 2011 in einer Studie die Wirksamkeit von Askina® Calgitrol® Paste bei E. Coli, P. aeruginosa und S. aureus (MRSA) nachweisen. Hierbei wurde 1 ml der zu untersuchenden Bakterienstämme zu 45 ml Nährlösung gegeben, um die Wirksamkeit von ACP, Flamazine Creme und Flaminal Hydro zu vergleichen. Die Reduktion der koloniebildenden Einheiten pro Milliliter (KPE/ml) wurde nach 1, 2, 3, 4 und 5 Stunden gemessen. Hierbei zeigte sich eine 4-fach-logarithmische Reduktion nach zwei Stunden gegenüber S. aureus (MRSA) und eine 5-fach-logarithmische Reduktion gegenüber E. Coli und P. aeruginosa nach jeweils zwei Stunden bei ACP und Flamazine Creme (siehe **Abbildung 5**) [80].

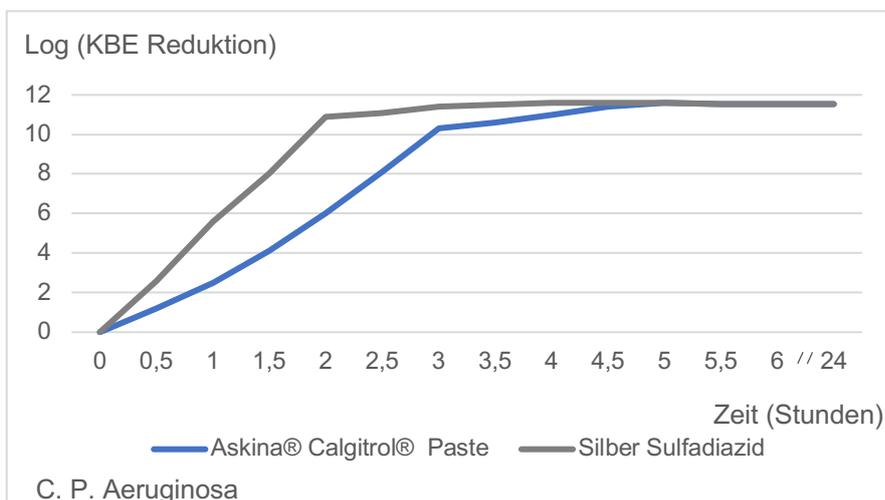
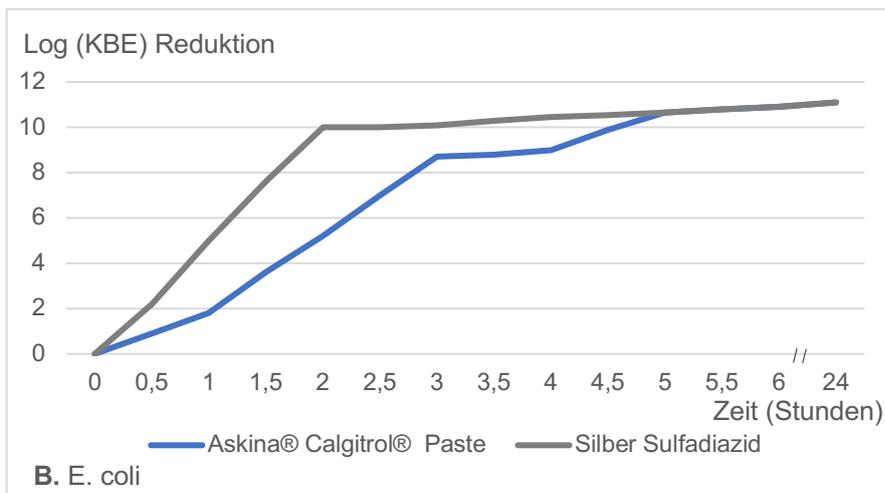
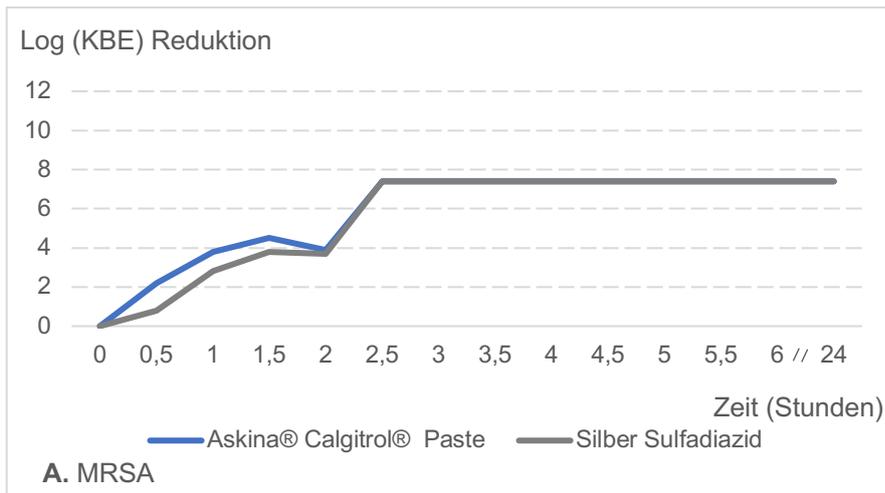


Abbildung 5: Antimikrobielle Wirkung von Askina® Calgitrol® gegen MRSA, E. coli und P. aeruginosa (nach: Braun Reports HOSP 283A und HOSP 303 [80])

Durch die kontinuierliche Abgabe relativ niedriger Silberkonzentrationen soll ein Dumping (zu rasche Freisetzung von großen Mengen) von Silberionen und die damit verbundene blaugraue Verfärbung der Wunde verhindert werden [76]. In Tierversuchen konnten bei Askina® Calgitrol® Serumkonzentrationen von 0.0084 – 0.0121 ppm nachgewiesen werden. Hierbei wurden Tierwunden von 2 bis 2,3 cm Durchmesser mit 2,3 g ACP behandelt und die Silberkonzentration im Serum nach 0, 1, 3 und 7 Tagen gemessen [81].

Sengstock et al. konnten bei In-vitro-Versuchen zytotoxische Effekte an humanen Stammzellen ab einer Konzentration von 1 ppm nachweisen. In den Versuchen kam es bei einer weiteren Erhöhung der Konzentrationen (ppm) zu einer Zunahme der Zytotoxizität [82].

Bei Verbrennungspatienten, die eine Therapie mit silberhaltigen Substanzen erhielten, konnten Silberblutspiegelwerte von bis zu 0,310 ppm nachgewiesen werden, ohne dass es zu einer toxischen Schädigung aller relevanten Organe kam [81].

Diese beiden Studien weisen darauf hin, dass eine Therapie mit ACP unbedenklich ist, da die in Tierversuchen nachgewiesenen Blutspiegel ca. 100-1000 fach unter dem von Greulich et al. postulierten Grenzwert liegen (siehe **Kapitel 1.3**).

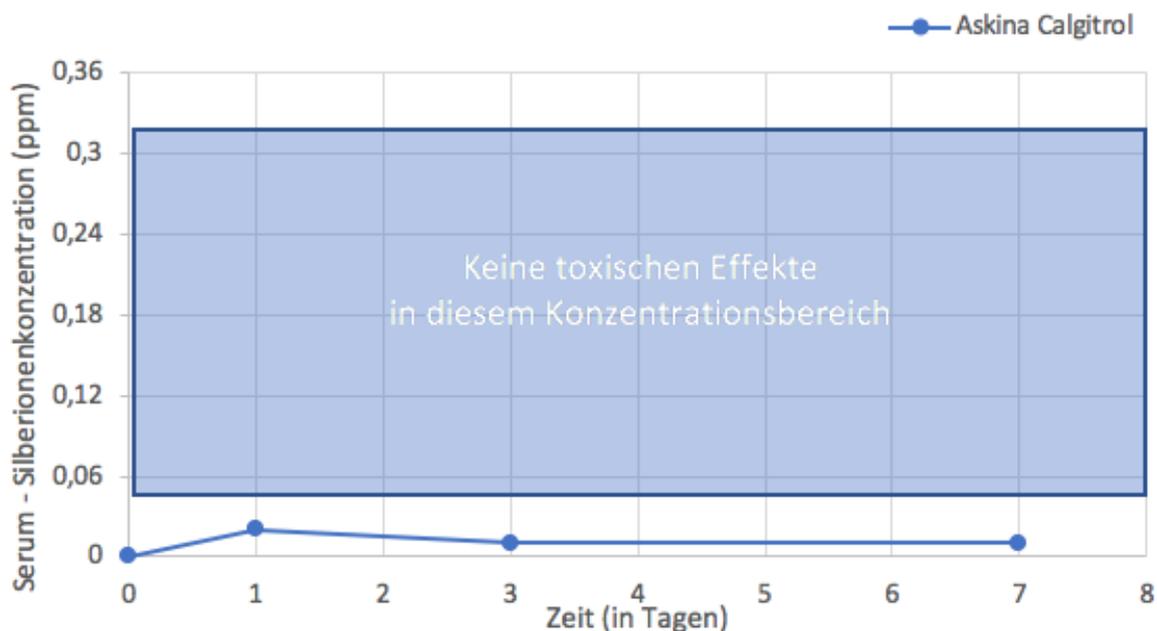


Abbildung 6: Silberblutwerte bei der Therapie mit Askina® Calgitrol® (nach: Braun: Askina® Clagitrol® - Das Silberalginat aus der Tube, 2012 [79])

Weiteren Studien zeigten, dass bei der Anwendung von ACP keine Hautverfärbungen, Erytheme, Ödeme oder eine erhöhte Zytotoxizität auftraten [76].

2. Fragestellung

Welchen Einfluss die Applikation von Askina® Calgitrol® Paste über 90 Tage bei chronischen Wunden hat, soll anhand der folgenden Fragestellungen untersucht werden.

1. Kommt es unter der Therapie mit Askina® Calgitrol® Paste zu einer Erregerreduktion und was ist das Erregerspektrum von Askina® Calgitrol® Paste? In welchem Zeitraum kommt es zu einer Erregerreduktion bzw. möglicherweise sogar zur Erregerfreiheit?
2. Welchen Einfluss hat Askina® Calgitrol® Paste auf die Heilung chronischer Wunden? Kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Wundgröße?
3. Gibt es Unterschiede in der Wirksamkeit von Askina® Calgitrol® Paste in Abhängigkeit der Wundgenese?

3. Material und Methoden

3.1. Studienabbruch

Aufgrund von Chargenrückrufen im Mai 2018 von Askina® Calgitrol® Paste und anschließend andauernden Lieferengpässen wurde die Studie am 01.04.2019 nach Rücksprache mit Firma B. Braun abgebrochen. Von B. Braun konnten keine Angaben über eine mögliche erneute Verfügbarkeit des Produkts gegeben werden. Bis zum Zeitpunkt dieser Arbeit (Stand 20.10.2020) ist das Produkt weiterhin nicht verfügbar. Darüber, ob das Produkt möglicherweise vom Markt genommen wurde, stehen uns von Seiten B. Braun keine Informationen zur Verfügung. Von den ursprünglich berechneten 50 Patienten konnten bis zu diesem Zeitpunkt nur 34 Patienten in die Auswertung der Studie eingeschlossen werden.

3.2. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 26.08.2016 bis 01.08.2018 34 Patienten, 20 Männer und 14 Frauen, in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 77,6 Jahre.

Eingeschlossen wurden Patienten der Klinik für Gefäßchirurgie am Karl Olga Krankenhaus Stuttgart mit potentiell infektiösen/superinfizierten Wunden.

Das Patientenkollektiv wies eine oder mehrere chronische Wunden einer vaskulären (arteriell oder venös), endokrinologischen (Diabetes mellitus) oder gemischten Genese auf.

Neun der 34 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Studienaufnahme zwei oder mehr Wunden. In diesen Fällen wurde jeweils die größte Wunde untersucht.

Insgesamt wurden im gesamten Studienzeitraum 35 chronische Wunden dokumentiert und mit Askina® Calgitrol® behandelt. Die kleinste Wunde maß zu Studienbeginn 0,33 cm², die größte 76,9 cm².

Jeweils zehn Patienten hatte eine (periphere) arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder eine chronisch venöse Insuffizienz (CVI) als Genese der chronischen Ulcera. Weitere fünf Patienten wiesen eine endokrinologische Ursache (Diabetes Mellitus) auf.

Bei den übrigen neun Patienten waren zwei oder mehr der zuvor genannten Genesen für die Entstehung der Ulcera verantwortlich.

Alle Patienten wären ansonsten mit einer anderen Wundauflage (ggf. auch silberhaltig) behandelt worden. Die Patienten wurden ausführlich über die Risiken und Nebenwirkungen sowie über die Datenerhebung aufgeklärt. Eine schriftliche, rechtsgültige Einverständniserklärung lag von jedem eingeschlossenen Patienten vor (**Siehe Anhang 11.1.**).

Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren die folgenden:

- ➔ Alle chronischen Wunden, die als kritisch kolonisiert oder infiziert eingestuft werden, bis zu einer Wundgröße von $<80 \text{ cm}^2$
- ➔ Genese: arterielle Durchblutungsstörung, chronisch venöse Insuffizienz, diabetisches Gangrän, diabetisches Ulcus, arteriell-venös gemischte Ulcera und andere unbekannter Genese

Ausschlusskriterien waren:

- ➔ Systemische antibiotische Behandlung
- ➔ Chronische Wunden $>80 \text{ cm}^2$
- ➔ Wundbehandlung mit topischen Antiseptika (Octinidinhydrochlorid, PVP-Jod, Polyhexanid)
- ➔ Behandlung mit anderen silberhaltigen Wundauflagen
- ➔ Behandlung mit anderen speziellen Wundauflagen

Ein Studienabbruch erfolgte bei folgenden Kriterien:

- Verschlechterung der Wundverhältnisse unter der Behandlung mit Askina® Calgitrol® Paste
- Stagnation der Wundheilung innerhalb eines 20-tägigen Behandlungsintervalls
- Notwendigkeit einer systemischen antibiotischen Behandlung
- Therapiewechsel auf z.B. invasive Verfahren (perkutane transluminale Angioplastie, Bypass-OP, etc.)
- Unverträglichkeit der Askina® Calgitrol® Paste
- Abbruch aufgrund von Patientenwunsch

3.3. Abstrichentnahme

Die Abstrichentnahme erfolgte bei Aufnahme des Patienten in die Studie, nach 4, 8, 12, 16, 20 und 30 Tagen sowie bei der Abschlussuntersuchung nach 90 Tagen (siehe **Tabelle 2**).

Vor Abstrichentnahme wurde die Wunde mit 0,9% NaCl-Lösung von oberflächlichen Sekreten und nekrotischen oder fibrinösen Belägen gereinigt. Die Wundabstriche wurden bei Raumtemperatur gelagert und innerhalb einer Stunde in das zuständige Labor transportiert.

3.2.1. Technik der Abstrichentnahme

Die mikrobiologische Abstrichentnahme erfolgte nach der Essener Kreisel Methode. Bei der Essener Kreisel Methode handelt es sich um eine Abstrichentnahmetechnik, bei der der Abstrichtupfer unter leichtem Druck kreisend von außen nach innen über die gesamte Wundfläche bewegt wird. Im Vergleich zum bisherigen Goldstandard der Abstrichentnahme - der sogenannten Levine Technik (Abstrichentnahme aus dem Zentrum der Wundfläche) – können mit dieser Technik signifikant mehr Keime in chronischen Wunden nachgewiesen werden [83].

Es wurde ein steriles Abstrichbesteck (Spezialtupfer mit Transportgefäß, das mit Agar bestückt ist) der Firma Deltalab verwendet.



Abbildung 7: Steriles Abstrichbesteck mit Transportmedium - Firma Deltalab

3.4. Bestimmung der Keimzahl

Nach Abstrichentnahme wurden die Abstrichtupfer innerhalb einer Stunde zur mikrobiologischen Untersuchung ins zuständige Labor weitergeleitet.

Dort erfolgte die Erregerdifferenzierung, die Bestimmung der Resistenzlage und der Keimzahl (in KBE = Koloniebildenden Einheiten).

Die Keimzahl der bakteriellen Abstriche wurde in 5 Untergruppen unterteilt:

- | | |
|---------------------------|-----------------|
| 0. Kein Wachstum | |
| 1. Nach Anreicherung | $<10^3$ KBE |
| 2. Vereinzelttes Wachstum | $\geq 10^3$ KBE |
| 3. Geringes Wachstum | $\geq 10^4$ KBE |
| 4. Mäßiges Wachstum | $\geq 10^5$ KBE |
| 5. Massives Wachstum | $\geq 10^6$ KBE |

3.5. Anwendung der Askina® Clagitrol® Paste

Nach manueller Säuberung der Wunde (Entfernung von Nekrosen und Biofilmbelägen) wurde lokal Askina® Clagitrol® Paste auf die gesamte Wunde aufgebracht. Die Applikation erfolgte über die lange Tülle, um die Wunde möglichst vollständig zu bedecken.

Anschließend wurde eine sterile Mullkomresse aufgelegt und im weiteren Verlauf der übrige Verband individuell nach den lokalen Bedingungen vervollständigt.

Die weiteren Wundbehandlungen wurden in zweitägigen Abständen und die Abstrich- sowie Wundgrößenkontrollen nach den vorgegebenen Zeitabständen des Studienprotokolls vorgenommen (siehe

Tabelle 2).

3.6. Bestimmung der Wundgrößen

Für die ersten 25 Patienten erfolgte die Bestimmung der Wundgrößen (Wundfläche in cm^2) anhand von Photodokumentation mit einem neben der Wunde aufgelegtem Lineal.

Da Wunden keine regelmäßigen Begrenzungen bzw. Formen besitzen, wurde die Wundgröße in Annäherung mit Hilfe der Ellipsenformel berechnet.

$$\text{Ellipse} = \pi \left(\frac{a}{2}\right) \left(\frac{b}{2}\right)$$

π = Kreiszahl (3,14159...)

a = Länge

b = Breite

Die Bestimmung der Elipse stellt nach Goldman & Salcido eine einfache und sichere Methode zur Ermittlung der Wundgröße dar. Dabei kann eine Messgenauigkeit von 93% erreicht werden [84].



Abbildung 8: Bestimmung der Wundgröße mit Hilfe der Ellipse

Ab Patient 26 wurden die Wundgrößen digital mit Hilfe der Imito® App bestimmt. Hierbei wurde über die Imito® App ein Foto der Wunde gemacht, anschließend wurden die Wundränder umfahren und die Wundgrößen ermittelt (Länge, Breite, Umfang, Fläche). Zur Patientenidentifikation wurde neben die Wunde ein QR-Code aufgelegt. Über diesen QR-Code konnten anschließend die Patientendaten bearbeitet und digital gespeichert werden.



Abbildung 9: Imitio® Wunddokumentation

3.7. Dokumentation

Im Rahmen der Erstuntersuchung erfolgte eine ausführliche Anamnese (Erhebung des kardiovaskulären Risikoprofils, Krankheitsdauer, Medikation, etc.), eine Einteilung der Wunde nach Genese (arteriell, venös, diabetisch/endokrin), die Bestimmung des Pulsstatus und des Knöchel-Arm-Index (ABI).

Die Dokumentation der Ergebnisse (Wundabstrich, Photodokumentation, Bestimmung der Wundgröße) wurde für jeden Patienten bei Aufnahme in die Studie und nach 4, 8, 12, 16, 20, 30 und 90 Tagen durchgeführt (siehe **Tabelle 2**).

	Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 20	Tag 30	Tag 90
Alter	X							
Geschlecht	X							
Medikation	X							
Dauer >3 Monate	X							
Rauchen	X							
Diabetes mellitus	X							
Genese des Ulcus (Arteriell/venöse/endokrin)	X							
ABI	X							
Laborparameter	X							
Abstrichentnahme	X	X	X	X	X	X	X	X
Photodokumentation	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabelle 2: Dokumentationszeitpunkte

Alle erhobenen Parameter wurden für jeden Patienten in Dokumentationsbögen eingetragen und zusätzlich elektronisch dokumentiert, archiviert und ausgewertet (siehe **Abbildung 9**). Die Abstrichergebnisse wurden nach Differenzierung der Erreger, der Resistenzbestimmung und der Bestimmung der Keimzahl (siehe auch **Kapitel 3.3**) nach Datum geordnet in den jeweiligen Dokumentationsbögen archiviert (siehe **Anlage 2**).

Die Dokumentationsbögen wurden mit einem Deckblatt versehen und alle Daten anonymisiert. Die Patienten erhielten eine Code-Nummer. Die Nummern wurden nach Reihenfolge der eingeschlossenen Patienten vergeben und mit fortlaufenden Ziffern (1 bis 34) verschlüsselt.

Zur digitalen Dokumentation wurden die Abstrichergebnisse (Keimart, Keimzahl) und Wundgrößen in Exceltabellen zum entsprechenden Zeitpunkt eingetragen.

3.8. Statistische Analyse

Die speziellen statistischen Analysen wurden von Frau Dr. Magdalene Ortmann – Statistik für Mediziner (**Dr. Magdalene Ortmann** – Oststr. 37 - 48231 Warendorf) – durchgeführt.

Alle Variablen wurden initial anhand des Histogramms und des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft.

Metrische Variablen wurden als robuste, abhängige T-Tests mit einem 1000-sample Bootstrapping (BCa-Methode) für das 95%-Konfidenzintervall des jeweiligen Zielparameters berechnet.

Ordinale Variablen mit Messwiederholung wurden anhand des nicht-parametrischen Wilcoxon-Tests ausgewertet. Aufgrund fehlender Werte im zeitlichen Verlauf wurde auf die Berechnung einer Friedmann-ANOVA verzichtet und stattdessen jeder Messzeitpunkt separat mit Tag 0 verglichen.

Für signifikante Effekte wurde die Effektstärke r berechnet, wobei $r = 0,1$ einem kleinen, $r = 0,3$ einem mittleren und $r = 0,5$ einem großen Effekt entspricht.

Die Stärke der bakteriellen Besiedelung der Wunde wurde in KBE (keimbildende Einheiten) gemessen, wobei eine Recodierung der Anzahl der gemessenen KBEs vorgenommen wurde.

Kein bakterieller Befund wurde dabei mit 0 codiert, $<10^3$ KBE mit 1, $\geq 10^3$ KBE mit 2, $\geq 10^4$ KBE mit 3, $\geq 10^5$ KBE mit 4 und $\geq 10^6$ KBE mit 5.

Die deskriptive Auswertung und grafische Darstellung erfolgte dabei als Mittelwert ± 1 Standardabweichung der recodierten KBE-Skala.

Die Darstellung der Häufigkeiten einzelner KBEs erfolgte absolut (N) und relativ (%) für die Anzahl der gemessenen Patienten (Gesamtpopulation minus fehlende Werte zum Tag X).

4. Ergebnisse

4.1. Abstrichergebnisse

Insgesamt traten innerhalb des Beobachtungszeitraums 38 verschiedene Keime auf. Hiervon waren einige Keime nur bei einem Patienten oder einer Teiluntersuchung oder nur in geringer Keimmenge ($\text{KBE} < 10^3$) nachweisbar.

Daher entschlossen wir uns nur die häufiger vorkommenden und klinisch besonders relevanten (MRSA, *P. aeruginosa*, etc.) Keime genauer zu untersuchen.

4.1.1. Staphylokokken

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden verschiedene Staphylokokken Untergruppen in den Abstrichen nachgewiesen, die im Folgenden einzeln dargestellt werden.

4.2.1.1. Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus konnte vor Behandlungsbeginn mit ACP in der Mehrzahl der Wunden nachgewiesen werden (51,43%). Bei zwei Patienten fand sich ein vereinzelt Wachstum (10^3 KBE), bei sechs ein geringes (10^4 KBE), bei drei ein mäßiges (10^5 KBE) und bei sieben ein massives (10^6 KBE) Keimwachstum.

Nach dem Auftragen von ACP reduzierte sich die Keimzahl temporär von $1,97 \pm 2,09$ (MW \pm 1SD) an *Tag 0* auf $1,59 \pm 2,15$ an *Tag 4* ($Z = 2,33$, $p = 0,018$, $r = 0,311$). Diese signifikante Reduktion konnte aber nicht über die verbleibende Messperiode aufrecht erhalten werden (*Tag 8*: $2,17 \pm 2,27$, $Z = 0,239$, $p = 0,811$; *Tag 12*: $1,66 \pm 2,06$, $Z = 0,630$, $p = 0,529$; *Tag 16*: $1,85 \pm 2,19$, $Z = 0,634$, $p = 0,526$; *Tag 20*: $2,12 \pm 2,21$, $Z = 0,443$, $p = 0,658$; *Tag 30*: $2,16 \pm 2,19$, $Z = 0,090$, $p = 0,929$; *Tag 90*: $2,00 \pm 2,17$, $Z = 0,475$, $p = 0,635$, siehe **Tabelle 3** und **Abbildung 10**: Darstellung der Wundbesiedelung mit *Staphylococcus Aureus* im Zeitverlauf für eine detaillierte Darstellung).

Somit konnte keine dauerhafte Keimfreiheit nach ACP Applikation erreicht werden. Aufgrund der hohen Anzahl positiver Befunde wurde die Auswertung noch einmal separat bzgl. der drei Hauptgenesen durchgeführt.

Dabei fanden sich an Tag 0 bei 6 / 10 (60,00%) Patienten mit AVK ein Wundbefall mit Staphylococcus aureus. Bei Patienten mit CVI waren es 5 / 11 (45,45%) und bei Patienten mit Diabetes mellitus 4 / 8 (50,00%).

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich weder bei Patienten mit Diabetes ($p > 0,157$) noch bei Patienten mit CVI ($p > 0,285$) eine signifikante Reduktion der Keimbelastung im Vergleich zu Tag 0.

Allein für Patienten mit pAVK ließen sich an Tag 4 im Vergleich zu Tag 0 signifikant weniger Bakterien in den Proben nachweisen ($2,30 \pm 2,214$ vs. $1,13 \pm 2,100$, $Z = 2,032$, $p = 0,042$).

Tabelle 3: Staphylococcus aureus

	Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 20	Tag 30	Tag 90
Kein Wachstum (0 KBE)	17/35 (48,6%)	18/29 (62,1%)	11/23 (47,8%)	17/29 (58,6%)	14/26 (53,8%)	13/26 (50,0%)	12/25 (48,0%)	12/23 (52,2%)
Nach Anreicherung ($< 10^3$ KBE)					1/26 (3,8%)			
Vereinzelt-tes Wachstum (10^3 KBE)	2/35 (5,7%)	1/29 (3,4%)	2/23 (8,7%)					
Geringes Wachstum (10^4 KBE)	6/35 (17,1%)	1/29 (3,4%)		3/29 (10,3%)	2/26 (7,7%)	2/26 (7,7%)	3/25 (12,0%)	1/23 (4,3%)
Mäßiges Wachstum (10^5 KBE)	3/35 (8,6%)	4/29 (13,8%)	4/23 (17,4%)	6/29 (20,7%)	4/26 (15,4%)	6/26 (23,1%)	5/25 (20,0%)	7/23 (30,4%)
Massives Wachstum (10^6 KBE)	7/35 (20,0%)	5/29 (17,2%)	6/23 (26,1%)	3/29 (10,3%)	5/26 (19,2%)	5/26 (19,2%)	5/25 (20,0%)	3/23 (13,0%)
Fehlende Werte	0/35 (0,0%)	6/35 (17,1%)	12/35 (34,3%)	6/35 (17,1%)	9/35 (25,7%)	10/35 (28,6%)	10/35 (28,6%)	12/35 (34,3%)
	1,97	1,59	2,17	1,66	1,85	2,12	2,16	2,00

MW								
± 1 SD	2,09	2,15	2,27	2,06	2,19	2,21	2,19	2,17
# positiver Proben	18/35 (51,43%)	11/29 (37,93%)	12/23 (52,17%)	12/29 (41,37%)	11/26 (42,31%)	13/26 (50,00%)	13/25 (52,00%)	11/23 (47,82%)

Tabelle 3: Dichte der Wundbesiedelung mit *Staphylococcus aureus* im Zeitverlauf

Anmerkung: Absolute Häufigkeit (N) / Stichprobengröße (relative Häufigkeit %), MW ± 1 SD = Mittelwert ± 1 Standardabweichung, wobei 0 = Kein Wachstum, 1 = Nach Anreicherung, 2 = Vereinzelttes Wachstum, 3 = geringes Wachstum, 4 = mäßiges Wachstum, 5 = massives Wachstum

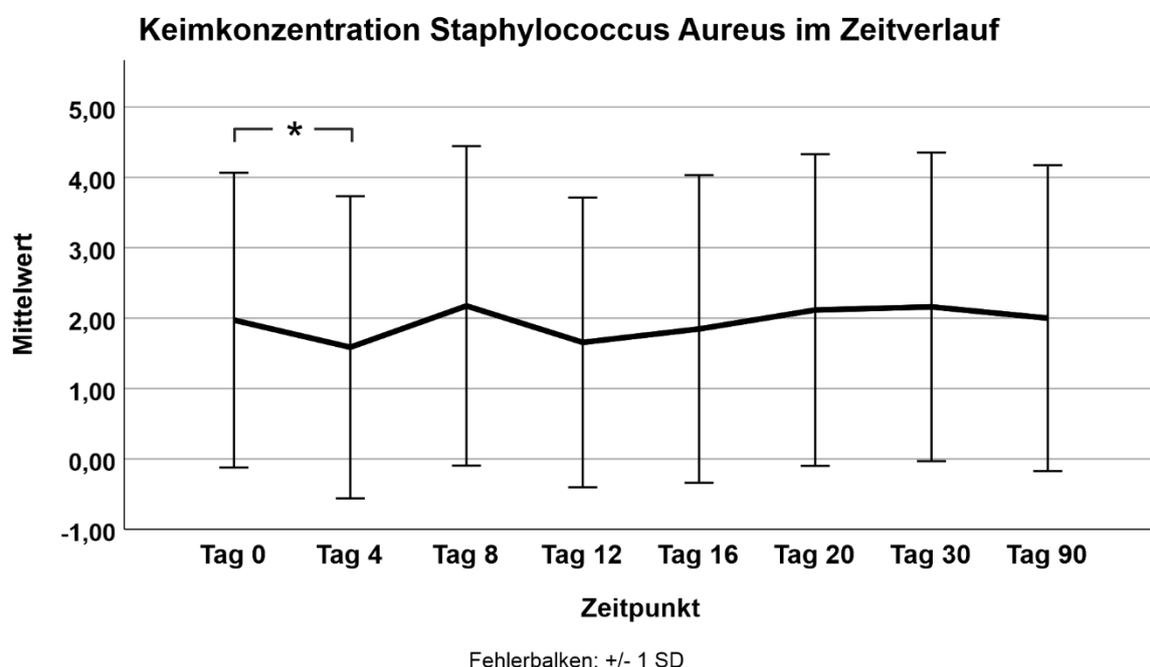


Abbildung 10: Darstellung der Wundbesiedelung mit *Staphylococcus Aureus* im Zeitverlauf

Anmerkung: Y-Achse: 0 = Kein Wachstum, 1 = Nach Anreicherung, 2 = Vereinzelttes Wachstum, 3 = geringes Wachstum, 4 = mäßiges Wachstum, 5 = massives Wachstum. Darstellung des Mittelwerts aller gemessenen Proben zum Zeitpunkt x mit ± 1 Standardabweichung.

4.2.1.2. Koagulase-negative Staphylokokken

Koagulase-negative Staphylokokken traten während der gesamt Studiendauer nur sehr selten auf. An Tag 0 wies nur ein Patient einen positiven Abstrich auf (2,9% mit 10^4 KBE), was sich über den gesamten Zeitverlauf kaum änderte. Jeweils eine positive Probe wurde an Tag 4 (10^4 KBE), an Tag 16 ($< 10^3$ KBE), an Tag 20 (10^5 KBE) und an Tag 90 (10^5 KBE) nachgewiesen.

Somit ist eine statistische Auswertung und grafische Darstellung von Koagulase-negative Staphylokokken nicht sinnvoll. Weitere Details finden sich in **Tabelle 4**.

Tabelle 4: Koagulase-negative Staphylokokken

	Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 20	Tag 30	Tag 90
Kein Wachstum (0 KBE)	34/35 (97.1%)	28/29 (96.6%)	23/23 (100%)	29/29 (100%)	25/26 (96.2%)	25/26 (96.2%)	25/25 (100%)	21/22 (95.5%)
Nach Anreicherung ($< 10^3$ KBE)					1/26 (3.8%)			
Vereinzelt Wachstum (10^3 KBE)								
Geringes Wachstum (10^4 KBE)	1/35 (2.9%)	1/29 (3.4%)						
Mäßiges Wachstum (10^5 KBE)						1/26 (3.8%)		1/22 (4.5%)
Massives Wachstum (10^6 KBE)								
Fehlende Werte	0/35 (0,0%)	6/35 (17,1%)	12/35 (34,3%)	6/35 (17,1%)	9/35 (25,7%)	9/35 (27,1%)	10/35 (28,6%)	13/35 (37,14%)
MW	0,09	0,10	0,00	0,00	0,04	0,15	0,00	0,18
± 1 SD	0,51	0,56	0,00	0,00	0,20	0,78	0,00	0,85
# positiver Proben	1/35 (2,86%)	1/29 (3,45%)	0/23 (0,00%)	0/29 (0,00%)	1/26 (3,84%)	1/26 (3,84%)	0/25 (0,00%)	1/22 (4,45%)

Tabelle 4: Dichte der Wundbesiedelung mit Koagulase-negativen Staphylokokken im Zeitverlauf.

Anmerkung: Absolute Häufigkeit (N) / Stichprobengröße (relative Häufigkeit %), MW \pm 1 SD = Mittelwert \pm 1 Standardabweichung, wobei 0 = Kein Wachstum, 1 = Nach Anreicherung, 2 = Vereinzelt Wachstum, 3 = geringes Wachstum, 4 =mäßiges Wachstum, 5 = massives Wachstum

4.2.1.3. Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus epidermidis konnte an Tag 0 ebenfalls nur im Wundabstrich eines Patienten nachgewiesen werden. Nach Gabe von ACP reduzierte sich die Keimzahl im Zeitverlauf nicht (siehe **Tabelle 5** und **Abbildung 11** für nähere Informationen). Stattdessen konnte Staphylococcus epidermidis zu jedem Messzeitpunkt in ein bis vier Abstrichen nachgewiesen werden. Im Mittel lag die Keimbelastung an *Tag 0* bei $0,09 \pm 0,51$, *Tag 4* bei $0,21 \pm 0,77$ (vs. Tag 0: $Z = 0,577$, $p = 0,564$), *Tag 8* bei $0,09 \pm 0,42$ ($Z = 0,447$, $p = 0,655$), *Tag 12* bei $0,14 \pm 0,58$ ($Z = 1,342$, $p = 0,180$), *Tag 20* bei $0,12 \pm 0,59$ ($Z = 1,00$, $p = 0,317$), *Tag 30* bei $0,24 \pm 1,01$ ($Z = 1,342$, $p = 0,180$) und an *Tag 90* bei $0,17 \pm 0,65$ ($Z = 1,342$, $p = 0,180$).

An *Tag 16* gab es mit $0,38 \pm 0,98$ sogar einen starken Trend zum signifikanten Anstieg der Keimbelastung unter Askina® Calgitrol® Paste ($Z = 1,890$, $p = 0,059$).

Eine unterteilte Auswertung anhand der Genese konnte aufgrund der geringen Fallzahlen nicht durchgeführt werden.

Tabelle 5: Staphylococcus epidermidis

	Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 20	Tag 30	Tag 90
Kein Wachstum (0 KBE)	34/35 (97,1%)	27/29 (93,1%)	22/23 (95,7%)	27/29 (93,1%)	22/26 (84,6%)	25/26 (96,2%)	23/25 (92,0%)	21/23 (91,3%)
Nach Anreicherung ($< 10^3$ KBE)				1/29 (3,4%)	1/26 (3,8%)		(1/25) (4,0%)	
Vereinzelt Wachstum (10^3 KBE)			1/23 (4,3%)					
Geringes Wachstum (10^4 KBE)	1/35 (2,9%)	2/29 (6,9%)		1/29 (3,4%)	3/26 (11,5%)	1/26 (3,8%)		1/23 (4,3%)
Mäßiges Wachstum (10^5 KBE)								
Massives Wachstum (10^6 KBE)							(1/25) (4,0%)	1/23 (4,3%)

Fehlende Werte	0/35 (0,0%)	6/29 (20,7%)	12/23 (52,2%)	6/29 (20,7%)	9/26 (34,6%)	9/26 (34,6%)	10/25 (40,0%)	12/23 (52,2%)
MW	0,09	0,21	0,09	0,14	0,38	0,12	0,24	0,17
± 1 SD	0,51	0,77	0,42	0,58	0,98	0,59	1,01	0,65
# positiver Proben	1/35 (2,9%)	2/29 (6,9%)	1/23 (3,8%)	2/29 (7,7%)	4/26 (15,4%)	1/26 (3,8%)	2/25 (8,0%)	2/23 (8,7%)

Tabelle 5: Dichte der Wundbesiedelung mit *Staphylococcus epidermidis* im Zeitverlauf.

Anmerkung: Absolute Häufigkeit (N) / Stichprobengröße (relative Häufigkeit %), MW ± 1 SD = Mittelwert ± 1 Standardabweichung, wobei 0 = Kein Wachstum, 1 = Nach Anreicherung, 2 = Vereinzelt Wachstum, 3 = geringes Wachstum, 4 = mäßiges Wachstum, 5 = massives Wachstum

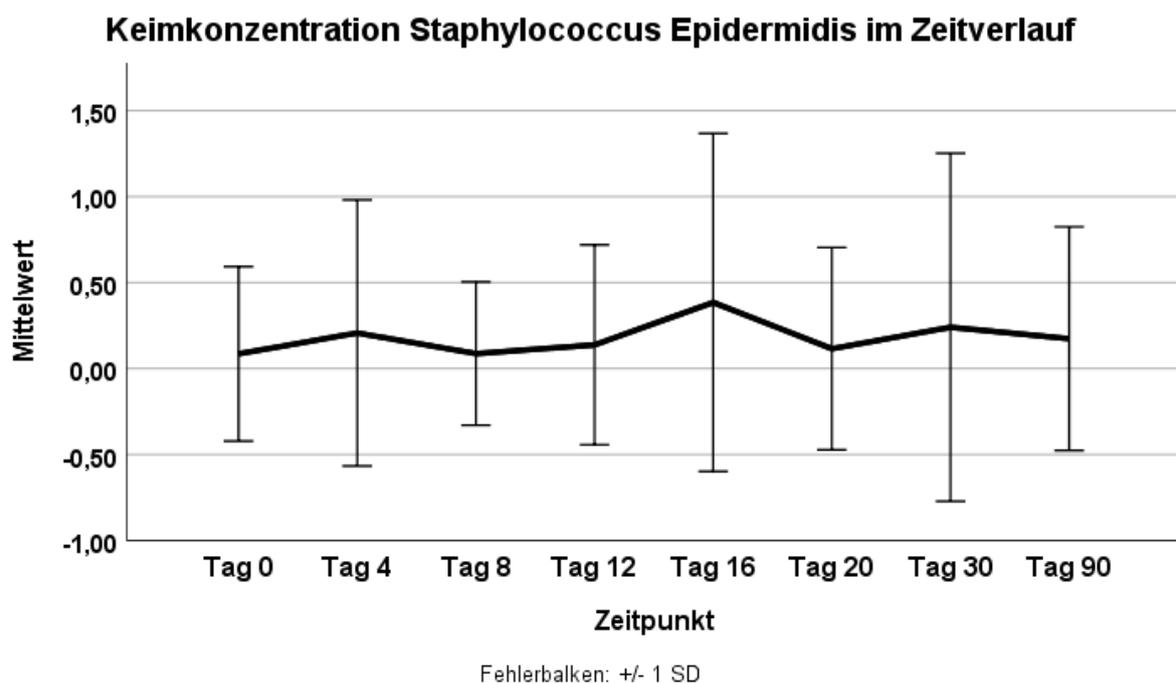


Abbildung 11: Darstellung der Wundbesiedelung mit *Staphylococcus epidermidis* im Zeitverlauf.

Anmerkung: Y-Achse: 0 = Kein Wachstum, 1 = Nach Anreicherung, 2 = Vereinzelt Wachstum, 3 = mäßiges Wachstum, 4 = mäßiges Wachstum, 5 = massives Wachstum. Darstellung des Mittelwerts aller gemessenen Proben zum Zeitpunkt x mit ± 1 Standardabweichung.

4.2.1.4. Weitere Staphylokokken

Im Weiteren fanden sich positive Abstriche für *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, sowie *Staphylococcus warneri*. Aufgrund der seltenen Nachweise, werden diese Unterarten aber nur deskriptiv dargestellt.

Staphylococcus cohnii trat nur ein einziges Mal an Tag 4 mit vereinzelt Wachstum auf (10^3 KBE).

Staphylococcus hominis konnte während des gesamten Zeitverlaufs dreimal nachgewiesen werden, einmal an Tag 16 (10^4 KBE), einmal an Tag 30 (10^4 KBE), sowie einmal an Tag 90 ($<10^3$ KBE nach Anreicherung).

Staphylococcus simulans fand sich innerhalb der 90-tägigen Studiendauer bei 4 Proben, von denen eine an Tag 8 erhoben wurde ($<10^3$ KBE nach Anreicherung), eine an Tag 12 (10^3 KBE), eine weitere an Tag 20 (10^4 KBE) und die letzte an Tag 30 (10^5 KBE).

Staphylococcus warneri konnte an Tag 0 vor Gabe von Askina® Calgitrol® nachgewiesen werden, allerdings nur einmal (10^4 KBE). An Tag 12 und Tag 16 fand sich ebenfalls ein positiver Abstrich allerdings jeweils mit geringerer Keimkonzentration ($<10^3$ KBE).

4.2.2. Streptokokken

In der Gruppe der Streptokokken fanden sich nur vereinzelt positive Nachweise, somit erfolgt die Auswertung rein deskriptiv.

An Tag 0, 4 und 8 fand sich jeweils ein positiver Befund mit geringem Keimwachstum (10^4 KBE), an Tag 8 zusätzlich eine Probe mit mäßigem Wachstum (10^5 KBE), an Tag 16 ein Wundabstrich nach Anreicherung ($<10^3$ KBE) und an Tag 20 ein Abstrich mit mäßigem Wachstum (10^5 KBE).

Aufgrund der geringen Anzahl an positiven Abstrichen erfolgt keine separate Auswertung nach Art der Genese.

Tabelle 6: Streptokokken

	Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 20	Tag 30	Tag 90
Kein Wachstum (0 KBE)	34/35 (97,1%)	28/29 (96,6%)	20/22 (90,9%)	29/29 (100%)	25/26 (96,2%)	25/26 (96,2%)	25/25 (100%)	22/22 (100%)
Nach Anreicherung ($< 10^3$ KBE)					1/26 (3,8%)			
Vereinzeltetes Wachstum (10^3 KBE)								
Geringes Wach- stum (10^4 KBE)	1/35 (2,9%)	1/29 (3,4%)	1/23 (4,3%)					
Mäßiges Wach- stum (10^5 KBE)			1/23 (4,3%)			1/26 (3,8%)		
Massives Wachstum (10^6 KBE)								
Fehlende Werte	0/35 (0,0%)	6/35 (17,1%)	13/35 (34,3%)	6/35 (17,1%)	9/35 (25,7%)	9/35 (27,1%)	10/35 (28,6%)	13/35 (37,14%)
MW	0,09	0,03	0,32	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00
± 1 SD	0,51	0,19	1,04	0,00	0,00	0,59	0,00	0,00
# positiver Pro- ben	1/35 (2,86%)	1/29 (3,45%)	0/23 (0,00%)	0/29 (0,00%)	1/26 (3,84%)	1/26 (3,84%)	0/25 (0,00%)	1/22 (4,45%)

Tabelle 6: Dichte der Wundbesiedelung mit Streptokokken im Zeitverlauf.

Anmerkung: Absolute Häufigkeit (N) / Stichprobengröße (relative Häufigkeit %), MW \pm 1 SD = Mittelwert \pm 1 Standardabweichung, wobei 0 = Kein Wachstum, 1 = Nach Anreicherung, 2 = Vereinzeltetes Wachstum, 3 = geringes Wachstum, 4 =mäßiges Wachstum, 5 = massives Wachstum

4.2.3. Escherichia Coli

An Tag 0 fand sich in den Abstrichen von vier der 35 Patienten eine Wundbesiedelung mit Escherichia coli, davon war bei einem Patienten ein vereinzeltetes Wachstum nachweisbar (10^3 KBE), ein weiterer Wundabstrich wies einmäßiges Wachstum von 10^5 KBE auf und auf zwei Proben fand sich ein massives Keimwachstum (10^6 KBE, siehe **Tabelle 7** für eine genaue Aufstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten pro Zeitpunkt).

Im Mittel fand sich eine Keimdichte von $0,46 \pm 1,36$ an Tag 0, die sich über die sieben Messzeitpunkte hinweg nicht signifikant veränderte. Es ist dabei zu beachten, dass ein Wert von 0 0 KBE entspricht und ein Wert von 1 einer Keimbelastung von $<10^3$ KBE nach Anreicherung.

An Tag 4 fand sich dabei eine mittlere Keimdichte von $0,48 \pm 1,30$ ($Z = 0,577$, $p = 0,564$), an Tag 8 von $0,23 \pm 1,07$ ($Z = 1,342$, $p = 0,180$), an Tag 12 von $0,26 \pm 0,94$ ($Z = 1,089$, $p = 0,276$), an Tag 16 von $0,12 \pm 0,59$ ($Z = 1,604$, $p = 0,109$), an Tag 20 von $0,16 \pm 0,80$ ($Z = 1,633$, $p = 0,102$), an Tag 30 von $0,40 \pm 1,12$ ($Z = 0,272$, $p = 0,785$) und an Tag 90 von $0,35 \pm 1,15$ ($Z = 535$, $p = 0,593$; siehe **Abbildung 12** und **Tabelle 7** für eine detaillierte Darstellung).

Unter Askina® Calgitrol® kam es also zu keiner signifikanten Reduktion des Keimspektrums und eine Keimfreiheit der chronischen Wunde konnte nicht erreicht werden. Von allen Patienten, bei deren Abstrich sich eine Besiedelung mit E Coli fand, wies jeweils ein Patient die Genese CVI bzw. AVK auf und zwei die Genese „Sonstige“. Bei keiner der Genesen konnte eine dauerhafte Keimreduktion über die Beobachtungsperiode hinweg beobachtet werden.

Tabelle 7: Escherichia Coli

	Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 20	Tag 30	Tag 90
Kein Wachstum (0 KBE)	31/35 (88,6%)	25/29 (86,2%)	21/22 (95,5%)	25/27 (92,6%)	25/26 (96,2%)	24/25 (96,0%)	22/25 (88,0%)	21/23 (91,3%)
Nach Anreicherung ($< 10^3$ KBE)								
Vereinzelt wachstum (10^3 KBE)	1/35 (2,9%)	1/29 (3,4%)						
Geringes Wachstum (10^4 KBE)		1/29 (3,4%)		1/27 (3,7%)	1/26 (3,8%)		2/25 (8,0%)	
Mäßiges Wachstum (10^5 KBE)	1/35 (2,9%)	1/29 (3,4%)		1/27 (3,7%)		1/25 (4,0%)	1/25 (4,0%)	2/23 (8,7%)
Massives Wachstum	2/35	1/29	1/22					

(10 ⁶ KBE)	(5,7%)	(3,4%)	(4,5%)					
Fehlende Werte	0/35 (0,0%)	6/35 (17,1%)	13/35 (37,1%)	8/35 (22,9%)	9/35 (25,7%)	10/35 (28,6%)	10/35 (28,6%)	12/35 (34,3%)
MW	0,46	0,48	0,23	0,26	0,12	0,16	0,40	0,35
± 1 SD	1,36	1,30	1,07	0,94	0,59	0,80	1,12	1,15
# positiver Proben	4/35 (11,43%)	4/29 (13,79%)	1/22 (4,54%)	2/27 (7,4%)	1/26 (3,84%)	1/25 (4,00%)	3/25 (12,0%)	2/23 (8,69%)

Tabelle 7: Dichte der Wundbesiedelung mit E. Coli im Zeitverlauf.

Anmerkung: Absolute Häufigkeit (N) / Stichprobengröße (relative Häufigkeit %), MW ± 1 SD = Mittelwert ± 1 Standardabweichung, wobei 0 = Kein Wachstum, 1 = Nach Anreicherung, 2 = Vereinzelttes Wachstum, 3 = geringes Wachstum, 4 = mäßiges Wachstum, 5 = massives Wachstum

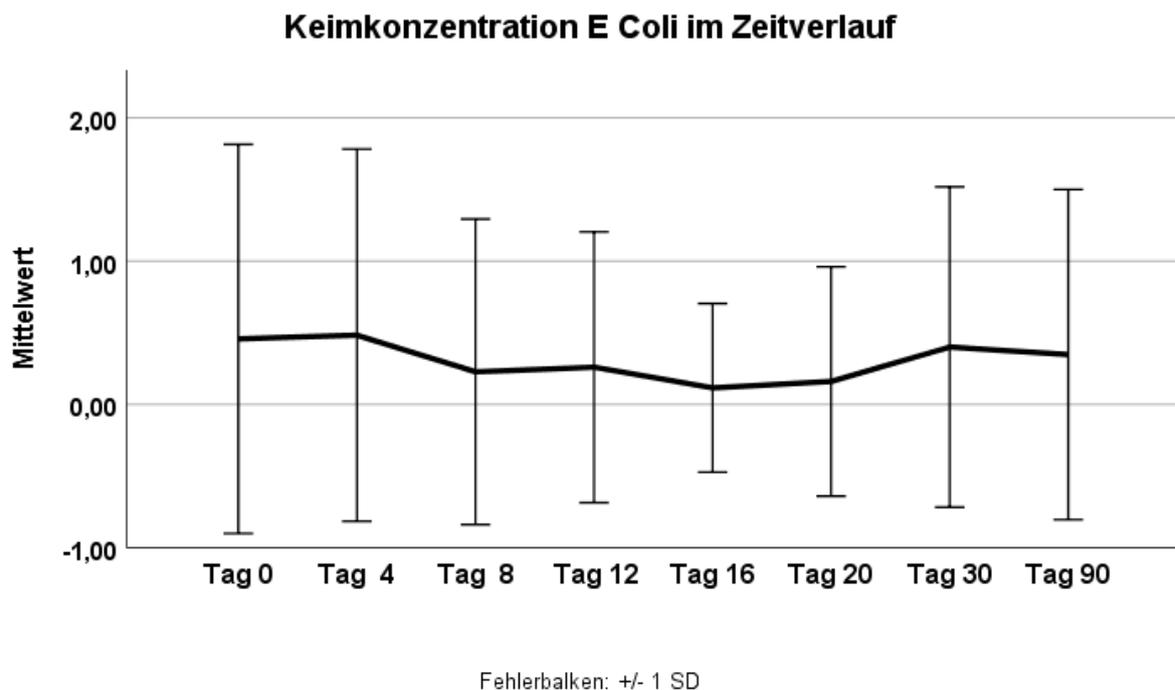


Abbildung 12: Darstellung der Wundbesiedelung mit E. Coli im Zeitverlauf.

Anmerkung: Y-Achse: 0 = Kein Wachstum, 1 = Nach Anreicherung, 2 = Vereinzelttes Wachstum, Darstellung des Mittelwerts aller gemessenen Probanden zum Zeitpunkt x mit ± 1 Standardabweichung.

4.2.4. Pseudomonas aeruginosa

Für *Pseudomonas aeruginosa* fand sich an Tag 0 ein positiver Keimbefall bei fünf der getesteten Patienten, von denen drei ein mäßiges Wachstum mit 10^5 KBE und zwei ein massives Wachstum mit 10^6 KBE aufwiesen. Im Mittel entsprach dies einer Keimdichte von $0,63 \pm 1,57$, wobei 0 keiner Keimbelastung und 1 einem vereinzelt Wachstum entsprach (siehe **Tabelle 8** für weitere Details).

Unter der Anwendung der Askina® Calgitrol® Paste konnte die Keimzahl während der Interventionsphase nicht signifikant reduziert werden (Tag 4: $0,52 \pm 1,40$, $Z = 1,473$, $p = 0,141$; Tag 12: $0,19 \pm 0,96$, $Z = 1,089$, $p = 0,276$; Tag 16: $0,00 \pm 0,00$, $Z = 1,414$, $p = 0,157$; Tag 20: $0,20 \pm 0,71$, $Z < 0,001$, $p > 0,999$; Tag 30: $0,00 \pm 0,00$, $Z = 1,000$, $p = 317$; Tag 90: $0,35 \pm 1,15$, $Z = 1,000$, $p = 317$).

Es zeigte sich allerdings ein starker Trend zur Signifikanz an Tag 8 ($0,23 \pm 0,75$, $Z = 1,841$, $p = 0,066$).

Aufgrund der fehlenden Signifikanz und der geringen Anzahl positiver Proben konnte keine weitere Auswertung bezüglich der Genese stattfinden.

Tabelle 8: *Pseudomonas aeruginosa*

	Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 20	Tag 30	Tag 90
Kein Wachstum (0 KBE)	30/35 (85.7%)	25/29 (86.2%)	20/22 (90.9%)	26/27 (96.3%)	26/26 (100%)	23/25 (92.0%)	25/25 (100%)	21/23 (91.3%)
Nach Anreicherung ($< 10^3$ KBE)								
Vereinzelt Wachstum (10^3 KBE)		1/29 (3.4%)	1/22 (4.5%)			1/25 (4.0%)		
Geringes Wachstum (10^4 KBE)		1/29 (3.4%)	1/22 (4.5%)			1/25 (4.0%)		
Mäßiges Wachstum (10^5 KBE)	3/35 (8.6%)	2/29 (6.9%)						2/23 (8.7%)
Massives Wachstum	2/35 (5.7%)			1/27 (3.7%)				

(10⁶ KBE)

Fehlende Werte	0/35 (0,0%)	6/35 (17,1%)	13/35 (37,1%)	8/35 (22,9%)	9/35 (25,7%)	10/35 (28,6%)	10/35 (28,6%)	12/35 (34,3%)
MW	0,63	0,52	0,23	0,19	0,00	0,20	0,00	0,35
± 1 SD	1,57	1,40	0,75	0,96	0,00	0,71	0,00	1,15
# positiver Proben	5/35 (14,28%)	4/29 (13,79%)	2/22 (9,09%)	1/27 (3,70%)	0/26 (0,00%)	2/25 (8,00%)	0/25 (0,00%)	2/23 (8,70%)

Tabelle 8: Dichte der Wundbesiedelung mit *P. aeruginosa* im Zeitverlauf.

Anmerkung: Absolute Häufigkeit (N) / Stichprobengröße (relative Häufigkeit %), MW ± 1 SD = Mittelwert ± 1 Standardabweichung, wobei 0 = Kein Wachstum, 1 = Nach Anreicherung, 2 = Vereinzelttes Wachstum, 3 = geringes Wachstum, 4 = mäßiges Wachstum, 5 = massives Wachstum

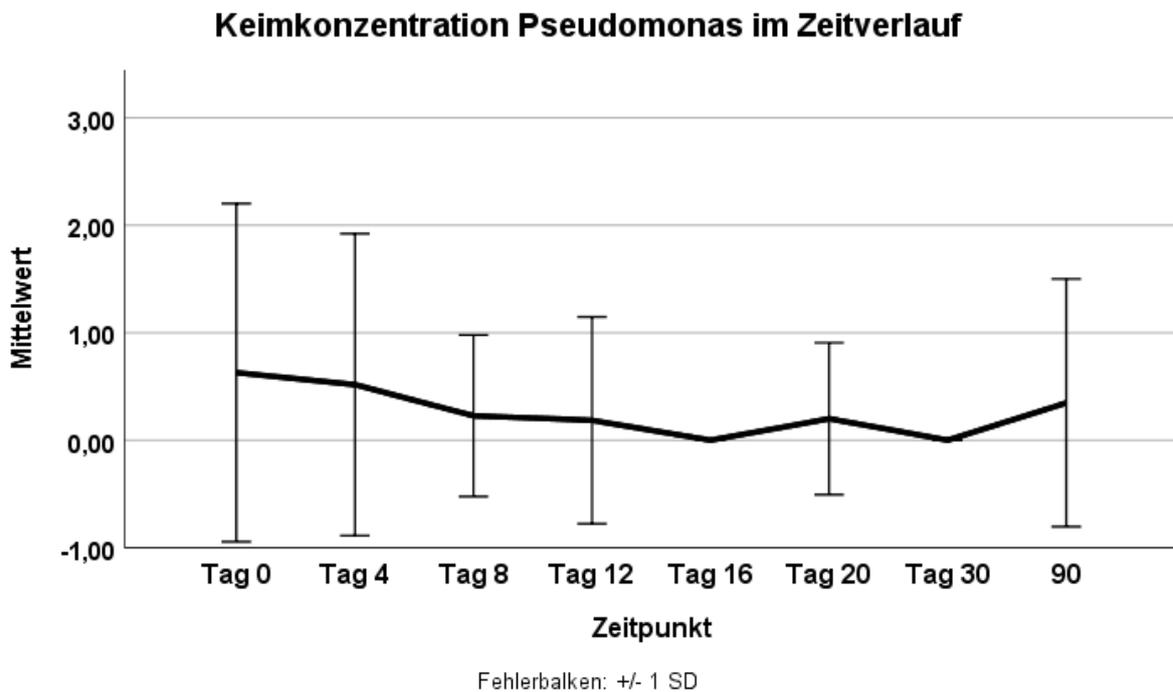


Abbildung 13: Darstellung der Wundbesiedelung mit *P. aeruginosa* im Zeitverlauf.

Anmerkung: Y-Achse: 0 = Kein Wachstum, 1 = Nach Anreicherung, 2 = Vereinzelttes Wachstum, 3 = geringes Wachstum, Darstellung des Mittelwerts aller gemessenen Probanden zum Zeitpunkt x mit ± 1 Standardabweichung.

4.2.5. Enterokokken

Bei den Enterokokken wurden über den gesamten Zeitverlauf zwei Untergruppen gemessen: die Gruppe der Enterococcus Species und der Enterococcus faecialis. Da für letzteren Keim nur an Tag 8 bei zwei Patienten ein geringes Wachstum gemessen wurde, und danach keine der Proben im Zeitverlauf positiv war, wird hier allein die Enterococcus species ausgewertet.

4.2.5.1. Enterococcus species

Vor Beginn der Behandlung mit Askina® Calgitrol® Paste fand sich bei fünf der 35 Patienten ein Keimbefall mit Enterococcus species, von denen einmal ein vereinzelttes Wachstum (10^3 KBE) und viermal ein geringes Wachstum (10^4 KBE) vorlag (siehe **Tabelle 9** für weitere Details).

Gemittelt über alle erhobenen Patienten fand sich eine Keimdichte von $0,40 \pm 1,01$, wobei 0 einer KBE von 0 entspricht und 1 einer KBE von $<10^3$ KBE nach Anreicherung. Obwohl in der grafischen Darstellung (siehe **Abbildung 14**) eine Annäherung an die 0 (Keimfreiheit) ab Tag 12 zu erkennen ist, lässt sich keine signifikante Minderung der Keimbelastung mit Enterococcus species im Vergleich zu Tag 0 nachweisen (Tag 0: $0,40 \pm 1,01$ vs. Tag 4: $0,55 \pm 1,43$, $Z = 0,271$, $p = 0,786$; Tag 8: $0,77 \pm 1,72$, $Z = 0,271$, $p = 0,786$; Tag 16: $0,19 \pm 0,98$, $Z = 0,368$, $p = 0,713$; Tag 20: $0,20 \pm 1,00$, $Z < 0,001$, $p > 0,999$; Tag 30: $0,00 \pm 0,00$, $Z = 1,414$, $p = 0,157$; Tag 90: $0,13 \pm 0,63$, $Z = 0,577$, $p = 0,564$).

Allein an Tag 12 ließ sich ein starker Trend zur signifikanten Reduktion der Keimbelastung erkennen ($0,00 \pm 0,00$; $Z = 1,890$, $p = 0,059$).

Aufgrund der fehlenden Signifikanz und der geringen Zahl von positiven Proben konnte keine weitere Auswertung des Einflusses der Wundgenese stattfinden.

Tabelle 9: Enterococcus species

	Tag 0	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 20	Tag 30	Tag 90
Kein Wachstum (0 KBE)	30/35 (85,7%)	25/29 (86,2%)	18/22 (81,8%)	27/27 (100%)	25/26 (96,2%)	24/25 (96,0%)	25/25 (100%)	22/23 (95,7%)

Nach Anreicherung
($< 10^3$ KBE)

Vereinzelt Wachstum (10 ³ KBE)	1/35 (2,9%)							
Geringes Wachstum (10 ⁴ KBE)	4/35 (11,4%)	1/29 (3,4%)	1/22 (4,5%)					
Mäßiges Wachstum (10 ⁵ KBE)		2/29 (6,9%)	1/22 (4,5%)					
Massives Wachstum (10 ⁶ KBE)		1/29 (3,4%)	2/22 (9,1%)		1/26 (3,8%)	1/25 (4,0%)		1/23 (4,3%)
Fehlende Werte	0/35 (0,0%)	6/35 (17,1%)	13/35 (37,1%)	8/35 (22,9%)	9/35 (25,7%)	10/35 (28,6%)	10/35 (28,6%)	12/35 (34,3%)
MW	0,40	0,55	0,77	0,00	0,19	0,20	0,00	0,13
± 1 SD	1,01	1,43	1,72	0,00	0,98	1,00	0,00	0,63
# positiver Proben	5/35 (14,28%)	4/29 (13,79%)	4/22 (18,18%)	2/27 (7,4%)	1/26 (3,84%)	1/25 (4,00%)	0/25 (0,00%)	1/23 (4,34%)

Tabelle 9: Dichte der Wundbesiedelung mit *Enterococcus* Species im Zeitverlauf.

Anmerkung: Absolute Häufigkeit (N) / Stichprobengröße (relative Häufigkeit %), MW ± 1 SD = Mittelwert ± 1 Standardabweichung, wobei 0 = Kein Wachstum, 1 = Nach Anreicherung, 2 = Vereinzelt Wachstum, 3 = geringes Wachstum, 4 = mäßiges Wachstum, 5 = massives Wachstum

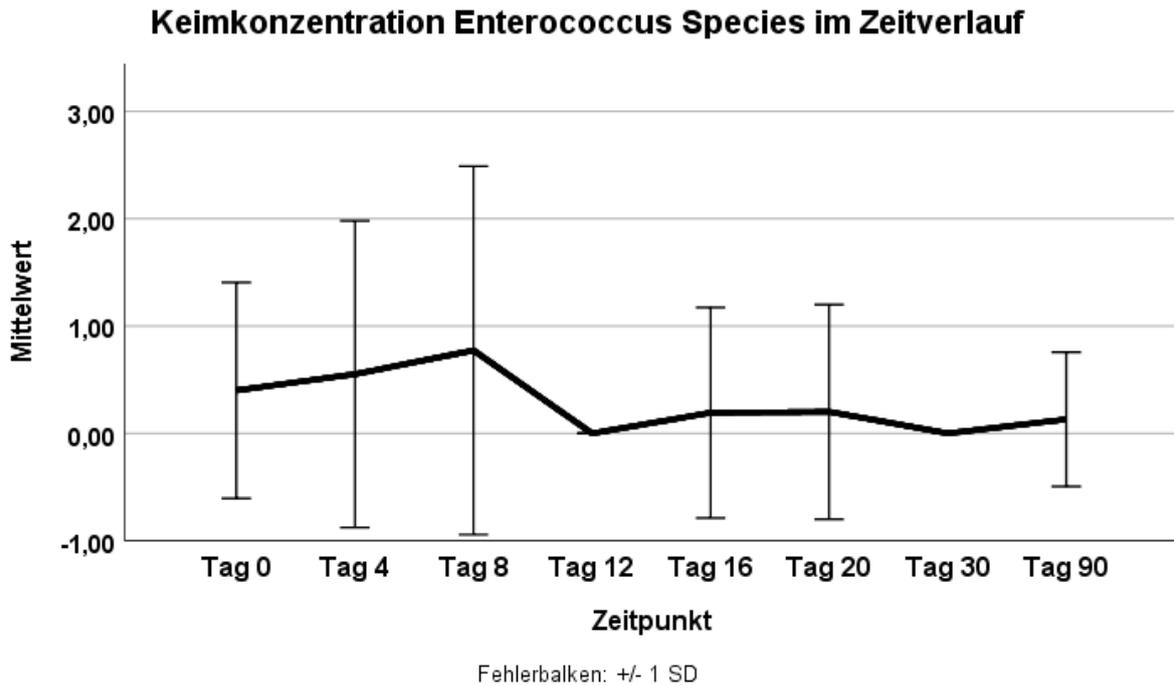


Abbildung 14: Darstellung der Wundbesiedelung mit Enterococcus Species im Zeitverlauf.

Anmerkung: Y-Achse: 0 = Kein Wachstum, 1 = Nach Anreicherung, 2 = Vereinzelt Wachstum, 3 = geringes Wachstum, Darstellung des Mittelwerts aller gemessenen Probanden zum Zeitpunkt x mit ± 1 Standardabweichung.

4.2. Wundgröße

Die Wundgröße (gemessen in cm^2) aller Patienten verringerte sich im Rahmen der Studie signifikant ab dem 12. Tag ($15,04 \pm 24,83$ vs. $6,66 \pm 8,54$, $t_{(25)} = 2,089$, $p = 0,047$, $r = 0,386$). Mit steigender Dauer verringerte sich die Wundgröße kontinuierlich, wobei die Stärke des Effektes stetig anstieg (Tag 16: $6,16 \pm 8,29$, $t_{(23)} = 2,795$, $p = 0,010$, $r = 0,398$; Tag 20: $5,37 \pm 7,95$, $t_{(23)} = 3,657$, $p = 0,001$, $r = 0,606$; Tag 30: $3,80 \pm 6,01$, $t_{(26)} = 4,304$, $p < 0,001$, $r = 0,645$; Tag 90: $1,13 \pm 1,69$, $t_{(23)} = 4,151$, $p < 0,001$, $r = 0,654$).

Innerhalb der 3 Wundgenesen zeigte die Diabetesgruppe zum Tag 12 einen starken Trend zur Verkleinerung der Wunde im Vergleich zum Tag 0 ($6,97 \pm 9,49$ vs. $5,40 \pm 9,37$, $t_{(6)} = 2,416$, $p = 0,052$, $r = 0,702$). Auch die Gruppe mit chronisch venöser Insuffizienz zeigte an Tag 30 eine signifikant geringere Wundgröße als an Tag 0 ($22,55 \pm$

36,61 vs. $4.61 \pm 7,74$, $t_{(6)} = 2,779$, $p = 0,032$, $r = 0,750$). Aufgrund der geringen Gruppengrößen der Untergruppen finden sich keine weiteren signifikanten Effekte. Weitere Details werden in **Tabelle 10** und **Abbildung 15** dargestellt.

Tabelle 10: Wundgröße im Zeitverlauf in cm^2

	Diabetes mellitus	CVI	AVK	Gesamt
Tag 0	$6,97 \pm 9,49$ (8)	$22,55 \pm 36,61$ (11)	$10,56 \pm 24,71$ (10)	$15,04 \pm 24,83$ (35)
Tag 4	$10,20 \pm 14,82$ (6)	$6,25 \pm 6,43$ (9)	$10,48 \pm 14,48$ (9)	$10,04 \pm 12,06$ (30)
Tag 8	$9,48 \pm 10,27$ (5)	$17,03 \pm 25,73$ (10)	$10,52 \pm 15,05$ (5)	$12,50 \pm 18,01$ (25)
Tag 12	$5,40 \pm 9,37$ (7)	$7,55 \pm 9,35$ (8)	$7,22 \pm 12,02$ (5)	$6,66 \pm 8,54$ (26)
Tag 16	$4,16 \pm 5,97$ (7)	$6,44 \pm 9,77$ (7)	$6,01 \pm 9,00$ (7)	$6,16 \pm 8,29$ (24)
Tag 20	$3,93 \pm 5,88$ (5)	$5,29 \pm 8,45$ (8)	$5,74 \pm 9,90$ (7)	$5,37 \pm 7,95$ (24)
Tag 30	$2,68 \pm 4,34$ (8)	$4,61 \pm 7,74$ (7)	$3,84 \pm 7,16$ (8)	$3,80 \pm 6,01$ (27)
Tag 90	$1,44 \pm 1,83$ (7)	$0,84 \pm 1,19$ (7)	$1,62 \pm 2,53$ (6)	$1,13 \pm 1,69$ (24)

Tabelle 10: Wundgröße in Zeitverlauf in cm^2 .

Anmerkung: Deskriptive Statistik: Mittelwert \pm 1 Standardabweichung (N). Diabetes mellitus = Genese mit Diabetesbeteiligung, CVI = Chronisch-Venöse Insuffizienz, AVK = Arterielle Verschlusskrankheit.

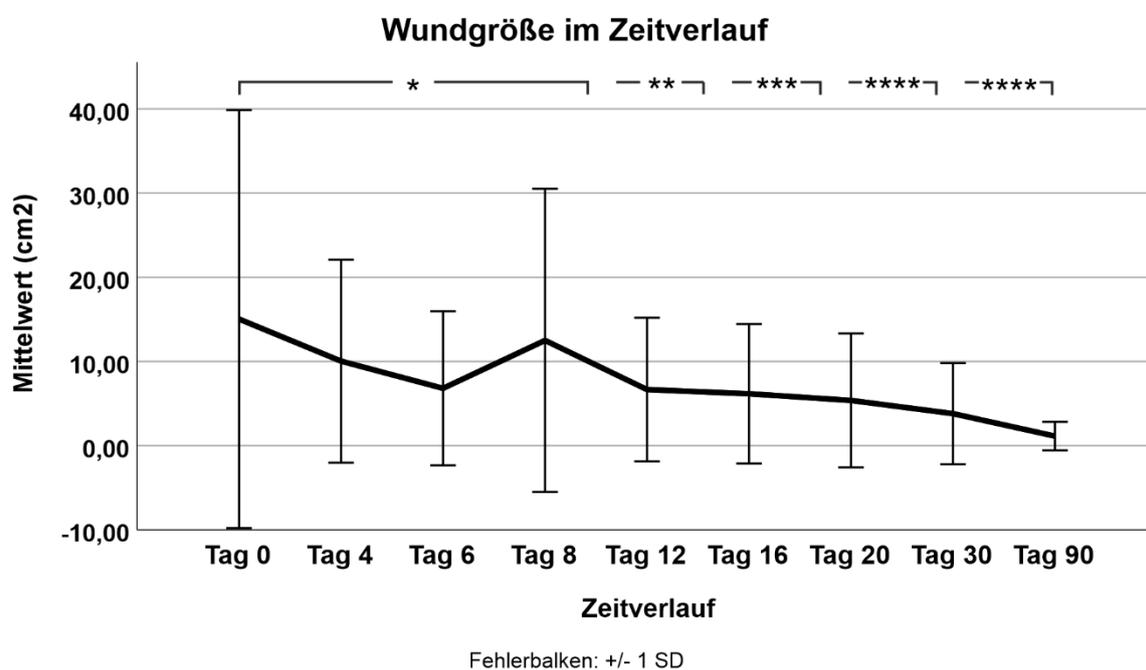


Abbildung 15: Darstellung der Wundgröße im Zeitverlauf

Anmerkung: Darstellung des Mittelwerts (in cm^2) aller gemessenen Probanden zum Zeitpunkt x mit \pm 1 Standardabweichung.

4.2.1. Beispielhafte Reduktion der Wundgröße an einem Patienten

Beispiel 1:

Tag 0

Wundgröße: 6,82 cm²



Tag 30

Wundgröße: 3,49 cm²



Tag 90

Wundgröße: 1,14 cm²



4.3. Nebenwirkungen

Im Beobachtungszeitraum trat bei einem Studienteilnehmer eine Kontaktallergie/Hypersensibilität auf Askina® Calgitrol® Paste auf. Die Therapie mit ACP wurde daraufhin abgebrochen.

5. Diskussion

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Askina® Calgitrol® Paste auf chronische Wunden bei einer dreimonatigen Applikation zu beobachten.

Hierbei sollen im Folgenden drei unterschiedliche Fragestellungen untersucht werden.

5.1. Keimreduktion unter der Behandlung mit Askina® Calgitrol® Paste

Weder für ACP noch andere silberhaltige Wundauflagen konnten Studien oder Reviews gefunden werden, bei denen in vivo eine Reduktion einzelner Keime beobachtet wurde. Auch für andere auf dem Markt etablierte silberhaltige Wundauflagen (Aquacel® Ag, Mepilex® Ag) wurden ebenfalls nur Keimreduktionen in-vitro festgestellt. Für eine Keimreduktion in-vivo konnten keine Studien gefunden werden.

In einem Cochrane Review konnten Dumville et al. keine signifikante Reduktion der postoperativen Infektion von chronischen Wunden durch silberhaltige Wundauflagen gegenüber einer Wundbehandlung ohne silberhaltige Wundauflagen nachweisen [85]. Weitere ältere Cochrane Reviews zeigten ebenfalls nur eine geringe Evidenz für den Nutzen von silberhaltigen Wundauflagen in der Behandlung chronischer Wunden [86, 87].

In Cochrane Reviews, die sich mit der Wirksamkeit von silberhaltigen Wundauflagen im Vergleich zu nicht silberhaltigen Wundauflagen befassen, stand das Keimspektrum nie als untersuchte Zielgröße zur Verfügung. Hier wurden nur die Wundgröße, Infektzeichen (Rötung, Schwellung, etc.) und Schmerzen als Zielgrößen definiert. Daher konnten keine vergleichbaren Arbeiten gefunden werden und Rückschlüsse auf die eigenen Ergebnisse sind nur schwer zu ziehen.

5.1.1. Staphylococcus aureus

Insgesamt konnte nur bei Staphylococcus aureus an einem Messzeitpunkt eine signifikante Reduktion der Keimzahl erreicht werden (Tag 4.) An den weiteren Messzeitpunkten konnte keine signifikante Reduktion festgestellt werden.

Unter der Therapie mit ACP erhöhte sich allerdings der Prozentsatz an Patienten, die keimfreie Wunden hatten leicht von 48,6% an Tag 0 auf 52,2% bis Tag 90.

Darüber hinaus konnte die Anzahl der Patienten, die zu Beginn ein massives Wachstum von Staph. aureus aufwiesen, von 20% auf 13 % an Tag 90 verringert werden. Insgesamt scheint ein Trend zur Reduktion der Keimzahl bei Staph. aureus vorzuliegen.

Diese Ergebnisse sind passend zu den in-vitro-Versuchen von Barrett und Patton, bei denen durch ACP Applikation die Staph. aureus (MRSA) Keimzahl reduziert wurde [80]) (siehe **Kapitel 1.10, Abbildung 5**).

In weiteren In-vitro-Versuchen wurde eine Wirksamkeit von silberhaltigen Wundauflagen gegen Staph. aureus nachgewiesen. Percival et al. konnten in Ihren Untersuchungen eine Wirksamkeit von Silbernanopartikeln gegen Staph aureus nachweisen [51]. Eine Reduktion des Staph. aureus Biofilms in Abhängigkeit der Silberpartikelgröße wurde durch Goggin et al. 2014 erbracht [88].

Kang et al. konnten in Untersuchungen an humanen Osteoblastenzellreihen eine hohe intrazelluläre (76%) und extrazelluläre (100%) Wirksamkeit von Silbernanopartikeln gegen Staph. aureus nachweisen [89]. Lee et al. zeigten an Versuchen mit Ratten ebenfalls eine konstante Reduktion der Keimzahl von Staph aureus (MRSA) durch die Applikation von silberhaltigen Wundauflagen [90]. Allerdings ließ sich hier keine Signifikanz im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen.

5.1.2. Andere Staphylokokken Spezies

Bei den anderen Staphylokokken Spezies ließ sich keine Tendenz zur Reduktion der Keimzahl erkennen. Bei Staph. epidermidis zeigte sich an Tag 16 sogar ein signifikanter Anstieg der Keimbelastung.

Bei der Literaturrecherche fanden sich einzelne In-vitro-Untersuchungen zur Wirksamkeit von Silberpartikeln gegen Staph. epidermidis. Eine Studie mit silberhaltigen Wundauflagen gegen Staph. epidermidis ließ sich nicht finden.

5.1.3. Streptokokken

Für die Gruppe der Streptokokken, die im gesamten Beobachtungszeitraum zu selten auftraten, als dass sich aussagekräftige Ergebnisse oder eine Tendenz ableiten ließen, konnte bei der Literaturrecherche keine Studien gefunden werden.

5.1.4. E. coli

Anders als in den Studien von B. Braun [80] (**Abbildung 5**) konnte über unseren Beobachtungszeitraum keine signifikante Reduktion der Keimzahl bei E. coli festgestellt werden. Der Mittelwert der Keimzahl (siehe **Kapitel 3.3.** – Bestimmung der Keimzahl) konnte zwar von 0,46 auf 0,35 gesenkt werden und zum Studienende wies kein Proband mehr ein massives Wachstum auf (siehe **Tabelle 7**). Allerdings waren an Tag 0 lediglich bei vier Patienten E. Coli Keime nachweisbar.

Aufgrund der geringen Fallzahl an Tag 0 lassen sich nur schwer Rückschlüsse auf eine Wirksamkeit ziehen. Percival et al. konnten bei In-vitro-Versuchen eine Wirksamkeit von Silberpartikeln gegen E. coli nachweisen [51]. Allerdings ist aufgrund der In-vitro Versuche von Percival und Fa. Braun und der von uns festgestellten Reduktion der Keimzahl eine Wirksamkeit von ACP gegen E. Coli anzunehmen. Weitere Studien mit höheren Fallzahlen könnte ggf. eine Signifikanz von ACP gegenüber E. Coli erbringen.

5.1.5. Pseudomonas aeruginosa

Innerhalb der ersten 30 Tage konnte bei Pseudomonas aeruginosa zwar keine signifikante Reduktion der Keimzahl erzielt werden, dennoch zeigte sich ein kontinuierlicher Rückgang der Keimbelastung. So waren nach 30 Tagen bei keinem Patienten Pseudomonaden mehr nachweisbar. Auch wenn keine Signifikanz erreicht werden konnte, decken sich diese Ergebnisse mit den Ergebnissen von B. Braun und Percival [51, 80]. Bei einer höheren Fallzahl bzw. Anzahl von Besiedlungen wäre über einen Beobachtungszeitraum von 30 Tagen möglicherweise eine Signifikanz zu erwarten.

Da Pseudomonas aeruginosa einen Problemkeim in der Wundbehandlung darstellt, wären weitere Studien mit höheren Fallzahlen dringend notwendig.

Zu erwähnen bleibt, dass nach 90 Tagen bei zwei Patienten erneut eine Besiedlung mit mäßiger Keimzahl (10^5 - 10^6 KBE) zu finden war. Die nach 30 Tagen erreichte Keimfreiheit konnte also nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum aufrechterhalten werden.

Gegebenenfalls kommt es bei einer langandauernden Behandlung mit Askina® Calgitrol® zur Entwicklung einer bakteriellen Resistenz (siehe **Kapitel 1.4**) von P. aeruginosa. Dies würden mit den von Zbořil et al. in „Nature Nanotechnology“ veröffentlichten

Ergebnissen übereinstimmen [91]. Hier wurde die Entwicklung einer bakteriellen Resistenz von *P. aeruginosa* und *E. coli* gegenüber Silbernanopartikeln, bereits nach einigen Replikationszyklen nachgewiesen. Hierbei waren keine Mutationen der Bakterienstämme nötig. Durch Veränderung des Biofilms, wobei Flagellin (ein bakterielles Biofilm Protein) von den resistenten Kolonien vermehrt gebildet wurde, kam es zu einem Verklumpen der Silbernanopartikel, wodurch diese ihre Wirkung verloren [91].

5.1.6. Enterokokken

Ähnlich wie bei *P. aeruginosa* wiesen an Tag 0 fünf Patienten eine Keimbesiedlung mit Enterokokken auf. Zwar kam es auch hier aufgrund der geringen Fallzahl zu keiner signifikanten Reduktion der Keimzahl. Allerdings konnte an Tag 12 eine starke Tendenz zur Signifikanz erkannt werden. Ab Tag 12 kam es bis zum Ende des Beobachtungszeitraum bei allen Patienten zu einer vollständigen Keimfreiheit von Enterokokken. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Percival et al. [51] (Siehe **Kapitel 1.5**).

Aufgrund der raschen Reduktion der Keimzahl innerhalb von 12 Tagen und der anschließend andauernden Keimfreiheit könnten weitere Studien mit höherer Fallzahl möglicherweise eine Wirksamkeit von ACP gegen Enterokokken nachweisen. Ebenfalls wäre bei einer höheren Fallzahl eine Unterteilung in Untergruppen (*E. faecalis*, *E. faecium*, etc.) möglich. In dieser Arbeit wurden diese Untergruppen aufgrund der geringen Fallzahl zur Enterokokken species zusammengefasst.

5.2. Der Einfluss von Askina® Calgitrol® Paste auf die Wundheilung

Durch die lange Tülle erwies sich die Applikation der ACP als sehr praktikabel und die Wunden konnten damit vollständig ausgefüllt werden (siehe **Kapitel 1.10**). Das könnte gegenüber anderen Wundaufgaben von Vorteil sein, die zum Teil die Tiefe der Wunden nicht sicher abdecken.

Unter der Therapie mit ACP kam es zu einer kontinuierlichen Besserung der Wundgrößen über den gesamten Beobachtungszeitraum (siehe **Tabelle 10** und **Abbildung 15**). Ab Tag 12 kam es zu einer signifikanten Reduktion der Wundgrößen.

Die Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus zeigte hierbei die besten Ergebnisse in Bezug auf die Wundheilung. Eine ebenfalls signifikante Reduktion ließ sich bei Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz beobachten. In der Gruppe der pAVK konnte

aufgrund der kleinen Fallzahl keine signifikante Reduktion beobachtet werden. Auch hier könnte bei größeren Fallzahlen möglicherweise eine signifikante Reduktion der Wundgröße festgestellt werden. Darauf deuteten die statistischen Berechnungen hin (siehe **Kapitel 4.2**).

Es lässt sich keine sichere Aussage treffen, ob alleine die Anwendung von ACP zu einer Verbesserung der Wundheilung geführt hat, oder ob die regelmäßige Reinigung der Wunde, die im Rahmen der Studie regelmäßigen fachgerechten Verbandswechsel durch medizinisches Personal und die engmaschigen klinischen Kontrollen zu der signifikanten Verringerung der Wundgrößen geführt haben.

In einem Cochrane Review von Vermeulen et al. wurden 847 Patienten aus drei RCTs eingeschlossen. Hierbei konnte kein signifikanter Vorteil von silberhaltigen Wundauflagen im Vergleich zu nicht silberhaltigen Wundauflagen gefunden werden [92].

Dumville et al. konnten in einem weiteren Cochrane Review keine signifikante Reduktion der postoperativen Infektion von chronischen Wunden durch silberhaltige Wundauflagen gegenüber einer Wundbehandlung ohne Wundauflagen nachweisen [85].

Senet et al. untersuchten 2013 in einer multizentrischen, doppelblinden Studie die Wirksamkeit von silberhaltigen Wundauflagen bei chronischen Wunden mit einer CVI als Genese. Hierbei wurde über 4 Wochen die Kontrollgruppe mit einer nicht-silberhaltigen Wundauflage (Biatin®) und die Interventionsgruppe mit einer silberhaltigen Wundauflage (Biatin® Ag) behandelt. Hierbei konnte zwar keine signifikante Reduktion erreicht werden, allerdings kam es in der Interventionsgruppe zu einer Reduktion der Wundfläche von 42% im Vergleich zu 35% in der Kontrollgruppe [93].

Weitere Studien mit höheren Fallzahlen, die die Wirksamkeit von silberhaltigen Wundauflagen im Vergleich zu nicht-silberhaltigen Wundauflagen untersuchen, sind daher notwendig.

5.3. Unterschiede in der Wirksamkeit von Askina® Calgitrol® Paste in Abhängigkeit der Wundgenese

Die Genese der chronischen Wunden wurde in dieser Arbeit in drei Gruppen unterteilt. Hierbei stellten die Gruppe der CVI und (p)AVK mit jeweils 10 Patienten die größten Gruppen dar. Als dritte Gruppe wurden Patienten mit Diabetes mellitus untersucht. In allen drei untersuchten Gruppen reduzierte sich die Wundgröße kontinuierlich über den gesamten Beobachtungszeitraum (siehe **Tabelle 10** und **Abbildung 15**). Ab Tag 12 kam es zu einer signifikanten Reduktion der Wundgrößen, die sich mit zunehmender Studiendauer verstärkte.

Bei Betrachtung der Einzelgenesen konnte aufgrund der geringen Fallzahlen jeweils nur an Tag 12 in der Diabetes-Gruppe und an Tag 30 in der CVI-Gruppe eine signifikante Reduktion festgestellt werden. In der Gruppe der pAVK wurde zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Reduktion beobachtet. Allerdings wäre bei größeren Fallzahlen in allen drei Gruppen von einer signifikanten Reduktion auszugehen.

Bei der Literaturrecherche konnte keine Studien gefunden werden, die eine Wirksamkeit von silberhaltigen Wundauflagen im Vergleich zu nicht silberhaltigen Wundauflagen in der Behandlung chronischer Wunden belegen. Auch hinsichtlich der Genese ließ sich in den Quellen kein Hinweis auf eine verbesserten Wundheilung finden [87, 94, 95]. Somit ist davon auszugehen, dass bei der Therapie mit ACP die Genese der Ulcera keinen Einfluss auf die Wundheilung besitzt.

Lediglich bei Staph. aureus konnte eine ausreichend hohe Anzahl an positiven Abstrichergebnissen festgestellt werden, um eine Aufteilung anhand der Genese durchzuführen.

Hierbei zeigte sich an Tag 4 eine signifikante Reduktion der Keimzahl in der Gruppe mit arterieller Genese (AVK). An den weiteren Messzeitpunkten kam es jedoch auch in dieser Gruppe zu keiner weiteren signifikanten Reduktion.

Aufgrund der geringen Fallzahl lässt sich hieraus nicht sicher ein Unterschied der Wirksamkeit von ACP in Abhängigkeit der Genese ableiten. Alle 3 Gruppen (AVK, CVI und Diabetes) zeigten einen Trend zur Reduktion der Keimzahl, der in der Gruppe AVK an Tag 4 am stärksten war. Ob die Gruppe der (p)AVK am stärksten auf eine Therapie mit ACP anspricht, könnte nur durch weitere Studien mit größerer Fallzahl geklärt werden.

Bei der Literaturrecherche konnte in einer Vielzahl von Studien eine Wirksamkeit von Silber gegen Staph. aureus nachgewiesen werden, allerdings erfolgte bei keiner dieser Studien eine Unterteilung der Wunden in Abhängigkeit der Genese [88-90] [51].

Bei den übrigen Keimen konnte aufgrund der niedrigen Keimzahl keine Unterteilung anhand der Genese durchgeführt werden.

Möglicherweise wäre bei größeren Fallzahlen eine Differenzierung in den Gruppen der Enterokokken und Pseudomonaden möglich.

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit der silberhaltigen Askina® Calgitrol® Paste der Fa. B. Braun in der Behandlung chronischer Wunden untersucht.

Die antibakterielle Wirkung von Silber wird seit Tausenden von Jahren genutzt und beruht auf einer multifaktoriellen Genese. Um antibakteriell wirksam zu werden, muss Ag zu Ag⁺ oxidieren. Vermutlich kommt es durch Schädigung von Zellmembranen und intrazellulären Proteinen zu einer bakteriziden Wirkung. Der genaue Wirkmechanismus von Silber ist noch nicht endgültig geklärt und aktuell weiterhin im Fokus der Forschung. In-vitro-Versuche zeigen eine Wirksamkeit von Silberpartikeln gegen eine Vielzahl von Bakterien - zum Beispiel Staph. aureus, E. Coli, P. Aeruginosa, Enterokokken und viele mehr. Besonders in der Therapie multiresistenter Keime (z.B. MRSA, VRE, ESBL) kommen sie als Behandlungsalternativen zum Einsatz [75].

Hierfür wurden im Rahmen einer unizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie 34 Probanden mit chronischen Wunden über einen Zeitraum von 90 Tagen ACP appliziert. Es wurde der Einfluss von ACP auf die Wundheilung (Wundgröße) und das Keimspektrum (Abstriche) untersucht. Hierzu wurden Wundgrößen und Abstrichergebnisse in regelmäßigen Zeitabständen innerhalb von 90 Tagen bestimmt. Die Probanden wurden zusätzlich in 3 Gruppen hinsichtlich der Genese (pAVK, CVI und Diabetes mellitus) unterteilt.

Die Studie konnte nicht die vorab berechnete Fallzahl auswerten, da das Produkt ohne nähere Angaben der Fa. B. Braun ab 2018 nicht mehr geliefert wurde. Bis jetzt gibt es keine Angaben, ob ACP vom Markt genommen wurde. Daher musste nach Rücksprache mit B. Braun die Studie vorzeitig beendet werden.

Silberhaltige Wundauflagen finden aufgrund ihrer antibakteriellen Wirkungen Einsatz in der feuchten Wundbehandlung bei infizierten Wunden.

ACP ist eine silberhaltige Wundpaste, die über eine lange Tülle in tiefe Wundbereiche appliziert werden kann und die Wunde daher voll auskleidet. Im Vergleich mit anderen silberhaltigen Wundauflagen besitzt sie einen hohen Silberanteil und ist leicht in der Handhabung (siehe

Tabelle 1).

Aufgrund der geringen Fallzahl ließen sich in dieser Arbeit nur punktuell signifikante Ergebnisse und Tendenzen erzielen. So scheint die ACP gegen Staph. aureus, E. Coli, Enterokokken und P. aeruginosa in den ersten 30 Tagen wirksam zu sein. Dies deckt sich mit der Wirksamkeit des Keimspektrum von Silber(nano)partikeln aus Kapitel 1.5. Weitere sensible Keime ließen sich in unserem Beobachtungszeitraum auch aufgrund der geringen Fallzahl nicht erkennen.

Über den Beobachtungszeitraum von 90 Tagen kam es zu einer kontinuierlichen Reduktion der Wundgröße, wobei sich mit steigender Dauer der ACP Therapie der Effekt verstärkte. Ab Tag 12 kam es zu einer signifikanten Reduktion der Wundgröße, der über den nachfolgenden Beobachtungszeitraum ausreicht erhalten wurde und sich sogar verstärkte.

Es bleibt allerdings unbeantwortet, ob allein die Anwendung von ACP zu einer Verbesserung der Wundheilung geführt hat, oder ob die regelmäßige klinische Versorgung der Ulcera zu einer verbesserten Wundheilung beigetragen hat.

Durch die einfache Applikation über die lange Tülle in tiefe Wundbereiche, die ein vollständige Auskleidung der Wunde ermöglicht, und die relativ geringen Nebenwirkungen könnte ACP eine Option in der Behandlung chronischer Wunden darstellen.

Die Frage, ob silberhaltige Wundauflagen gegenüber nicht silberhaltigen Wundauflagen einen Vorteil bei der Wundheilung bieten, bleibt weiterhin unbeantwortet. Auch unsere Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Behandlung mit nichtsilberhaltigen Wundauflagen [92, 96].

Diese Frage müsste durch weitere Studien mit größeren Fallzahlen geklärt werden. Sollten silberhaltige Wundauflagen einen signifikanten Vorteil gegenüber nicht silberhaltigen Wundauflagen bieten, könnte Askina® Calgitrol® Paste aufgrund des hohen Silbergehalts und der leichten Handhabung eine wirksame Behandlungsoption bieten [74, 79].

7. Literaturverzeichnis

1. Alexander, J.W., *History of the medical use of silver*. Surg Infect (Larchmt), 2009.
2. Organisation, W.H., *Silver in Drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality*. 1996.
3. Hill, W.R., *Argyria - the Pharmacology of Silver*. 1938.
4. Sims, J.M., *JM Sims - Story of my life*. 1884.
5. Schneider, G., *Silver nitrate prophylaxis*. 1984.
6. MacCallum, W.G., *Biographical memoir of William Stewart Halsted 1852-1922*. 1935.
7. *Adäquate Anwendung von Silberverbänden bei Wunden*. Wounds International, 2011.
8. Rosenkranz, H.S. and H.S. Carr, *Silver sulfadiazine: effect on the growth and metabolism of bacteria*. Antimicrob Agents Chemother, 1972.
9. Coward, J.E., H.S. Carr, and H.S. Rosenkranz, *Silver sulfadiazine: effect on the ultrastructure of Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother, 1973.
10. Sondi, I. and B. Salopek-Sondi, *Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E. coli as a model for Gram-negative bacteria*. J Colloid Interface Sci, 2004.
11. J. L. Clement, P.S.J., *Metal Based Drugs*. 1994.
12. Asharani, P.V., M.P. Hande, and S. Valiyaveetil, *Anti-proliferative activity of silver nanoparticles*. BMC Cell Biol, 2009.
13. Fox, C.L., Jr. and S.M. Modak, *Mechanism of silver sulfadiazine action on burn wound infections*. Antimicrob Agents Chemother, 1974.
14. Nicotera, P. and S. Orrenius, *Ca²⁺ and cell death*. Ann N Y Acad Sci, 1992.
15. Orrenius, S., M.J. McCabe, Jr., and P. Nicotera, *Ca²⁺-dependent mechanisms of cytotoxicity and programmed cell death*. Toxicol Lett, 1992.
16. Belizario, J.E., et al., *A mechanistic view of mitochondrial death decision pores*. Braz J Med Biol Res, 2007.
17. Fung, M.C. and D.L. Bowen, *Silver products for medical indications: risk-benefit assessment*. J Toxicol Clin Toxicol, 1996.
18. Norgaard, O., *Investigations with radioactive AG 111 into the resorption of silver through human skin*. Acta Derm Venereol, 1954.

19. Lansdown, A.B., *A pharmacological and toxicological profile of silver as an antimicrobial agent in medical devices*. Adv Pharmacol Sci, 2010.
20. Scott, K.G. and J.G. Hamilton, *The metabolism of silver in the rat with radio-silver used as an indicator*. Univ Calif Publ Pharmacol, 1950.
21. Miyayama T, A.Y., Hirano S, *Environmental exposure to silver and its health effects*. 2012.
22. East, B.W., et al., *Silver retention, total body silver and tissue silver concentrations in argyria associated with exposure to an anti-smoking remedy containing silver acetate*. Clin Exp Dermatol, 1980.
23. Park, K., et al., *Bioavailability and toxicokinetics of citrate-coated silver nanoparticles in rats*. Arch Pharm Res, 2011.
24. Lansdown, A.B., *Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use*. Curr Probl Dermatol, 2006.
25. National Toxicology, P., *NTP 14th Report on Carcinogens*. Rep Carcinog, 2016.
26. Dubin, N.H., et al., *Effect of silver nitrate on pregnancy termination in cynomolgus monkeys*. Fertil Steril, 1981.
27. Flogel, W., et al., *[Corneal and conjunctival findings in systemic silver intoxication]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2006.
28. Sanchez-Huerta, V., et al., *Occupational corneal argyrosis in art silver solderers*. Cornea, 2003.
29. Bleehen, S.S., et al., *Occupational argyria; light and electron microscopic studies and X-ray microanalysis*. Br J Dermatol, 1981.
30. Sato, S., H. Sueki, and A. Nishijima, *Two unusual cases of argyria: the application of an improved tissue processing method for X-ray microanalysis of selenium and sulphur in silver-laden granules*. Br J Dermatol, 1999.
31. L. Kanerva, P.E., J.E. Wahlberg, H.I. Maibach, *Handbook of Occupational Dermatology*. 2013.
32. Bouts, B.A., *Images in clinical medicine. Argyria*. N Engl J Med, 1999.
33. Hamilton, E.I.M., M. J., *Sci. Total Environment*. 1972/73.
34. Coombs, C.J., et al., *Do burn patients have a silver lining?* Burns, 1992.
35. Walker, F., *The deposition of silver in glomerular basement membrane*. Virchows Arch B Cell Pathol, 1972.

36. Westhofen, M. and H. Schafer, *Generalized argyrosis in man: neurotological, ultrastructural and X-ray microanalytical findings*. Arch Otorhinolaryngol, 1986.
37. Caffee, H.H. and H.G. Bingham, *Leukopenia and silver sulfadiazine*. J Trauma, 1982.
38. Chan, C.K., F. Jarrett, and J.A. Moylan, *Acute leukopenia as an allergic reaction to silver sulfadiazine in burn patients*. J Trauma, 1976.
39. Fraser, G.L. and J.T. Beaulieu, *Leukopenia secondary to sulfadiazine silver*. JAMA, 1979.
40. Jarrett, F., S. Ellerbe, and R. Demling, *Acute leukopenia during topical burn therapy with silver sulfadiazine*. Am J Surg, 1978.
41. Choban, P.S. and W.J. Marshall, *Leukopenia secondary to silver sulfadiazine: frequency, characteristics and clinical consequences*. Am Surg, 1987.
42. Gaul, L.E. and G.B. Underwood, *The effect of aging a solution of silver nitrate on its cutaneous reaction*. J Invest Dermatol, 1948.
43. Witte, W.K., I., *Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionserregern*. 1999.
44. Hof, H.D., R., *Duale Reihe - Medizinische Mikrobiologie*. 4. Auflage. 2009.
45. Institut, R.K., *Epidemiologisches Bulletin - Ausgabe 49, Stand 29.12.2017*. 2017.
46. Gastmeier, P.G., C., *Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland*. Dtsch Arztebl Int 2011, 2011.
47. Yin, H.Q., R. Langford, and R.E. Burrell, *Comparative evaluation of the antimicrobial activity of ACTICOAT antimicrobial barrier dressing*. J Burn Care Rehabil, 1999.
48. Chaw, K.C., M. Manimaran, and F.E. Tay, *Role of silver ions in destabilization of intermolecular adhesion forces measured by atomic force microscopy in Staphylococcus epidermidis biofilms*. Antimicrob Agents Chemother, 2005.
49. Hoppe, H.D., *Bakterielle Biofilme - Teil 1: Vorkommen, Entstehung und Mechanismen*. Wund Management 2012, 2012.
50. Percival, S.L.M., S.; Cruz, H.; Williams, D. W., *Introduction to Biofilms*. Cochrane, C.A. (Eds.): Biofilms and Veterinary Medicine. 2011.
51. Percival, S.L., P.G. Bowler, and J. Dolman, *Antimicrobial activity of silver-containing dressings on wound microorganisms using an in vitro biofilm model*. Int Wound J. 2007.

52. Fox, C.L., Jr., *Silver sulfadiazine for control of burn wound infections*. Int Surg, 1975.
53. Fox, C.L., Jr., *Silver sulfadiazine--a new topical therapy for Pseudomonas in burns. Therapy of Pseudomonas infection in burns*. Arch Surg, 1968.
54. Atiyeh, B.S., et al., *Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature*. Burns, 2007.
55. Hardman, S., et al., *An in vitro model to compare the antimicrobial activity of silver-coated versus rifampicin-soaked vascular grafts*. Ann Vasc Surg, 2004.
56. Ricco, J.B. and O. Assadian, *Antimicrobial silver grafts for prevention and treatment of vascular graft infection*. Semin Vasc Surg, 2011.
57. Kadar, A., et al., *Surgical site infection in elderly patients with hip fractures, silver-coated versus regular dressings: a randomised prospective trial*. J Wound Care, 2015.
58. Peng, J.J., M.G. Botelho, and J.P. Matinlinna, *Silver compounds used in dentistry for caries management: a review*. J Dent, 2012.
59. e.V., D.G.f.W.u.W., *Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz*. 2012.
60. Jarbrink, K., et al., *Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review*. Syst Rev, 2016.
61. Heyer, K., et al., *Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data*. Wound Repair Regen, 2016.
62. Heyer, K.P., K.; Augustin, M.; Herberger, K., *Epidemiologie und Versorgungssituation chronischer Wunden in Deutschland*. Phlebologie, 2016.
63. Kumar, V.R., S. L., *Robbins basic pathology (8th ed.)*. 2007.
64. Makrantonaki, E., M. Wlaschek, and K. Scharffetter-Kochanek, *Pathogenese von Wundheilungsstörungen bei alteren Patienten*. J Dtsch Dermatol Ges, 2017.
65. Dissemond, J., *ABCDE-Regel der Diagnostik chronischer Wunden*. J Dtsch Dermatol Ges, 2017.
66. Dissemond, J., et al., *M.O.I.S.T. - ein Konzept für die Lokaltherapie chronischer Wunden*. J Dtsch Dermatol Ges, 2017.
67. Powers, J.G., L.M. Morton, and T.J. Phillips, *Dressings for chronic wounds*. Dermatol Ther, 2013.

68. Winter, G.D., *Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig*. Nature, 1962.
69. Hinman, C.D. and H. Maibach, *Effect of Air Exposure and Occlusion on Experimental Human Skin Wounds*. Nature, 1963.
70. Li, J., J. Chen, and R. Kirsner, *Pathophysiology of acute wound healing*. Clin Dermatol, 2007.
71. Sood, A., M.S. Granick, and N.L. Tomaselli, *Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data*. Adv Wound Care (New Rochelle), 2014.
72. White, R.J., K. Cutting, and A. Kingsley, *Topical antimicrobials in the control of wound bioburden*. Ostomy Wound Manage, 2006.
73. Konsens, I., *Adäquate Anwendung von Silberverbänden bei Wunden. Konsens einer Expertengruppe*. Wounds International, 2012.
74. Thomas, S., *MRSA and the use of silver dressings: Overcoming bacterial resistance*. World Wide Wounds, 2004.
75. Streit, M. and D. Mayer, *Infections of chronic wounds*. Zeitschrift für Wundheilung, 2009.
76. Opananon S, M.A., Meuleneire F, Harding K, *Askina Calgitrol einfach erklärt*. Wounds International, 2012.
77. Braun, *Study of silver migration from wound dressing materials*. Report HOSP217, 2011.
78. Leaper, D.J., *Silver dressings: their role in wound management*. Int Wound J, 2006.
79. Braun, *Askina Calgitrol - Das Silberalginat aus der Tube*. 2012.
80. Barrett J, P.T., *Log Reduction measure of efficacy of Askina® Calgitrol® Paste, Flamazine Cream and Flaminal® Hydro against cultures of P. aeruginosa, E. coli, S. aureus*. Report HOSP303, Report HOSP 283A, 2011.
81. Braun, *Measurement of serum silver from Askina® Calgitrol® Paste in a swine dermal wound model and evaluation of local tolerability*. NAMSA report HOSP 257, 2009.
82. Sengstock, C., et al., *Studies on biocompatibility and interaction of silver nanoparticles on human mesenchymal stem cells (hMSCs)*. 2009.
83. Al Ghazal, P., et al., *Evaluation of the Essen Rotary as a new technique for bacterial swabs: results of a prospective controlled clinical investigation in 50 patients with chronic leg ulcers*. Int Wound J, 2014.

84. Goldman, R.J. and R. Salcido, *More than one way to measure a wound: an overview of tools and techniques*. Adv Skin Wound Care, 2002.
85. Dumville, J.C., et al., *Dressings for the prevention of surgical site infection*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016.
86. Storm-Versloot, M.N., et al., *Topical silver for preventing wound infection*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010.
87. Vermeulen, H., et al., *Topical silver for treating infected wounds*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007.
88. Goggin, R., et al., *Colloidal silver: a novel treatment for Staphylococcus aureus biofilms?* Int Forum Allergy Rhinol, 2014.
89. Kang, J., et al., *Silver nanoparticles present high intracellular and extracellular killing against Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother, 2019.
90. Lee, J.H., et al., *Comparative Efficacy of Silver-Containing Dressing Materials for Treating MRSA-Infected Wounds in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes*. Wounds, 2013.
91. Panáček, A., et al., *Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it*. Nature Nanotechnology, 2018.
92. Vermeulen, H., et al., *Topical silver for treating infected wounds*. Cochrane Database Syst Rev, 2007.
93. Senet, P., et al., *Clinical efficacy of a silver-releasing foam dressing in venous leg ulcer healing: a randomised controlled trial*. Int Wound J, 2014.
94. O'Meara, S., et al., *Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014.
95. Bergin, S. and P. Wraight, *Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006.
96. Dumville, J.C., et al., *Dressings for the prevention of surgical site infection*. Cochrane Database Syst Rev, 2016.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Karl Olga Krankenhaus in Stuttgart unter Betreuung von Frau PD Dr. med. D. Bail durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau PD Dr. med. D. Bail in Zusammenarbeit mit Dr. med. T. Strohschneider.

Die Versuche wurden von mir in Zusammenarbeit mit der Klinik für Gefäßchirurgie des Karl Olga Krankenhaus in Stuttgart durchgeführt.

Die speziellen statistischen Analysen wurden von Frau Dr. Magdalene Ortmann – Statistik für Mediziner (Dr. Magdalene Ortmann – Oststr. 37 - 48231 Warendorf) – durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Trier, den 03.11.2021

Raul Christian Eupper

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Frau PD Dr. med. Dorothee Bail für die Bereitstellung des Themas, die Motivation und stets tatkräftige Unterstützung bedanken.

Auch möchte ich mich beim Team der Gefäßchirurgie im Karl Olga Krankenhaus Stuttgart für die Hilfe bei der Datensammlung und Dokumentation bedanken.

Meinen Eltern danke ich für ihre Geduld, die vielen Ermutigungen und positiven Zusprüche während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation. Ohne euch wäre ich nicht, wer ich heute bin.

Besonderer Dank geht an meine bessere Hälfte – Louisa Schneider. Ohne dich hätte ich nicht die Kraft, Motivation und Durchhaltevermögen gehabt diese Dissertation neben der Arbeit zu vollenden. Danke für die konstruktiven Ratschläge, Diskussionen, Korrekturen und das stoische Ertragen meiner Launen.

Frau Dr. Magdalene Ortmann danke ich für produktive Zusammenarbeit bei der statistischen Auswertung der Daten.

Für die Hilfe bei der Erstellung der Abbildungen möchte ich mich bei Herrn Tarek Bakali bedanken. Du hast mir viele Stunden, Zeit und Nerven erspart. Danke.

9. Anhänge

9.1. Patientenaufklärung und Einwilligung

1

Priv.Doz. Dr.Dorothee Bail
Leitende Oberärztin
Klinik für Gefäßchirurgie
Karl-Olga Krankenhaus, Hackstr. 61, 70190 Stuttgart
Telefon 0711 2639-255665
Telefax 0711 2639-2413
E-Mail dorothee.bail@sana.de

Dr.med.Thomas Strohschneider
Chefarzt
Klinik für Gefäßchirurgie
Karl-Olga Krankenhaus, Hackstr. 61, 70190 Stuttgart
Telefon 0711 2639-255665
Telefax 0711 2639-2413
E-Mail thomas.strohschneider@sana.de

Informationsblatt für Patienten zur Studie:

Askina Calgitrol® – Paste in der Behandlung chronischer Wunden vaskulärer Ursache

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie haben eine länger bestehende Wunde, die behandelt werden muss. Zur optimalen Behandlung dieser Wunde werden wir die Ursache untersuchen und behandeln.

Um die Wunde zur Abheilung zu bringen, gibt es verschiedene Behandlungsmöglichkeiten mit speziellen Wundauflagen und Verbänden. Bakterien oder Keime in chronischen Wunden sind dafür verantwortlich, dass Wunden schlechter heilen. Um mögliche Bakterien oder Keime, die in der Wunde vorhanden sind zu bekämpfen, können Wundauflagen mit bakterienabtötenden oder bakterienmindernden Substanzen beschichtet sein.

Eine mögliche Substanz dafür ist Silber. Die keimtötende Wirkung von Silber ist seit langem bekannt. Silber wurde bereits 1000 Jahre vor Christus zur Desinfektion von Trinkwasser verwendet. In die Stadtbrunnen geworfene Silbermünzen sollten die Ansteckung mit Keimen durch das Trinkwasser verhindern.

Silber hat schon in sehr geringen Dosierungen eine hohe Wirksamkeit ein breites Spektrum gegen viele Bakterien und Keime, auch gegen antibiotikaresistente Keime.

Der Einsatz von Wundauflagen mit (ionsiertem) Silber in der Behandlung von chronischen Wunden ist seit langem ein Therapieansatz. Es gibt seit längerem eine große Bandbreite an silberbeschichteten Wundauflagen von Fiber- über Schaumauflagen etc., allerdings ist ein vollständiger Kontakt der Wundauflage bei schwierigen Wunden damit nicht immer möglich und die Silberionen können manchmal nicht das gesamte Wundbett überall erreichen.

Wir möchten Ihre Wunde auch mit der sogenannten Askina Calgitrol® Paste behandeln. Ein Art silberhaltige „Creme“ oder „Salbe“. Es ist ein seit einigen Jahren eingeführtes Produkt zur Behandlung von chronischen, keimbesiedelten Wunden.

1

Version 4; 11.01.2017

Es handelt sich in keiner Weise um eine Erprobung eines Medikamentes.

Bisher gibt es keinerlei Hinweise oder Berichte auf eine Schädigung oder Nebenwirkungen durch die Askina Calgitrol® Paste. Eine mögliche, etwas gräuliche Verfärbung des Wundgrundes normal durch das Silber im Produkt und stellt keinerlei Nebenwirkung dar. Allergien oder Argyrose (irreversible Einlagerung von Silber in die Haut) werden in der Praxis bei allen silberhaltigen Verbandmaterialien eigentlich kaum beobachtet.

Die Behandlung Ihrer Wunde würden wir im jeden Fall mit einem silberhaltigen Produkt durchführen.

Wir möchten gerne den Verlauf der Behandlung mit Askina Calgitrol® Paste dokumentieren und auswerten.

Zu diesem Zweck werden in regelmäßigen Abständen Abstriche an der Wunde entnommen – auch dies ist ein übliches Vorgehen in der Behandlung. Wir würden dies in genau vorher bestimmten Abständen machen, genauso wie wir eine regelmäßige Photodokumentation der Wunde in regelmäßigen Abständen vornehmen. Dies gehört alles zu einem normalen Wundmanagement auch im Rahmen von anderen Wundbehandlungsmethoden. Im Grunde werden keine zusätzlichen Daten oder Befunde erheben, die wir nicht auch im Rahmen einer Wundbehandlung immer durchführen würden.

Welche Daten und und welchen Abständen wir diese erheben würden können Sie in der folgenden Tabelle ersehen.

		Aufnahme	4 Tage	6 Tage	8 Tage	12 Tage	16 Tage	20 Tage	30 Tage	3 Monate
Geschlecht	m/f	x								
Dauer der Wunde	d/m	X								
DM	0/1	X								
Art Hypertonie	0/1	X								
Nikotinabusus	0/1	X								
Arteriell/venös/gemischte Ursache der Wunde	a/v/g	X								
ABI		X							X	X
Wundgröße	cm	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Abstrich		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Photodokumentation der Wunde	0/1	X		X		X		X	X	X
Medikamente		X								
Laborparameter		x								

Tabelle: Daten und die Zeitabstände wann diese dokumentiert bzw. erhoben werden.

. Für die Dokumentation der Behandlung mit Askina Calgitrol® Paste würden wir dies–in genau vorgegebenen Zeitabständen erfassen. Desweiteren würden wir in pseudoanonymisierter Form andere wichtige Informationen, wie z.B. eine bei Ihnen bestehende Zuckerkrankheit oder andere Befunde dokumentieren.

Ein möglicher Nutzen für Sie als Patient/Patientin ist eine eventuell schnellere Bakterienfreiheit der Wunde und damit ein möglicherweise schnelleres Abheilen der Wunde.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angaben von Gründen und etwaige Nachteile für Ihre weitere Behandlung abgebrochen werden. Das bedeutet, dass wir die Dokumentation der Wundbehandlung, wie oben beschrieben, nicht mehr in den vorgegeben Zeitabständen machen und wir die Ergebnisse nicht für die Studiauswertung verwenden würden. Die Behandlung mit dem Produkt Askina Calgitrol[®] Paste würden wir aber, wenn es aus medizinischer Sicht sinnvoll und richtig ist, weiterführen. Sollte es zu einer Wundverschlechterung unter der Behandlung mit Askina Calgitrol[®] Paste kommen, würden wir selbstverständlich die Behandlung abbrechen und ein anderes Behandlungskonzept anwenden.

Die Ergebnisse aus dieser Studie werden ausschließlich in anonymisierter Form veröffentlicht.

Die Ansprechpartner für Fragen oder bei Problemen im Rahmen der Studie sind Frau Priv.Doz.Dr.med.Dorothee Bail und Chefarzt Dr.Thomas Strohschneider (Kontakdaten siehe oben). Alle erhobenen Daten werden bis zum vollständigen Abschluss und Auswertung der Studie aufbewahrt, längsten aber für insgesamt fünf Jahre.

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten / Krankheitsdaten ohne Namensnennung auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden. Die Weitergabe der erhobenen Daten an Dritte (d.h. Personen, die mit der weiteren Bearbeitung der Daten betraut sind), die Auswertung sowie die Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form (d.h. ein Personenbezug kann anhand dieser Daten nicht hergestellt werden).

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Leiter der Studie vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studien notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Leiter der Studie von der ärztlichen Schweigepflicht.

Datum

Name der Patientin/ des Patienten,

Unterschrift.....

Version 1 März 2016

Einverständniserklärung

Askina Calgitrol® – Paste in der Behandlung chronischer Wunden vaskulärer Ursache

Zuständige Ärztin:

Priv.Doz. Dr.Dorothee Bail

Leitende Oberärztin

Klinik für Gefäßchirurgie

Karl-Olga Krankenhaus, Hackstr. 61, 70190 Stuttgart

Telefon 0711 2639-255665

Telefax 0711 2639-2413

E-Mail dorothee.bail@sana.de

Name:.....**Geb.datum:**.....

Ich wurde von Frau/Herr über die Ziele, Dauer, den Ablauf ,Nutzen und die Risiken dieser Studie aufgeklärt und habe diese Aufklärung gelesen. Die Teilnahme daran ist für mich freiwillig und kann jederzeit von mir ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass vor und während der Behandlung meiner chronischen Wunde regelmäßige Abstriche und eine regelmäßige Photodokumentation erfolgen. Alle persönlichen Daten von mir werden entsprechend den Datenschutzbestimmungen vertraulich behandelt.

Ich erkläre weiterhin, dass ich mit der Veröffentlichung der Ergebnisse aus dieser Studie einverstanden bin. Die Ergebnisse werden in anonymisierter Form weitergeleitet (siehe Blatt für „Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz“)

Ort/Datum:.....

.....
Unterschrift

9.2. Dokumentationsbogen

Seite 1 von 2

Patientendokumentationsbogen - Deckblatt

Codenummer: _____

Name: _____

Vorname: _____

m/f: _____

Geb.datum: _____

Größe/Gewicht: _____

Codenummer: _____

Anamnese und klinische Parameter:

- Alter, Geschlecht, Gewicht und Körpergröße
- Allgemeine Anamnese (Verlauf, Erkrankungen etc.)
- Seit wann besteht die Wunde
- Begleiterkrankungen
- Bisherige Behandlung
- Medikation (alle)
- Laborparameter bei Aufnahme
-