

Einfluss von topischem Hämoglobin auf die Heilung von Patienten mit Ulcus cruris venosum

Chronische Wunden sind als Wunden definiert, die nach 8 bis 12 Wochen ohne Heilungstendenz vorliegen [8, 17]. Insbesondere mit zunehmendem Alter ist eine steigende Inzidenz von chronischen Wunden zu beobachten. Hierbei ist das Ulcus cruris venosum eine der am häufigsten beobachteten chronischen Wunden [8]. Eine anhaltende Unterversorgung der Haut und darunterliegender Gewebe mit Sauerstoff (Hypoxie) ist in vielen Fällen mit chronischen Wunden assoziiert [3, 12]. Insbesondere wenn eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), eine chronisch venöse Insuffizienz (CVI) oder ein Diabetes mellitus vorliegt, wird eine Gewebhypoxie als gemeinsame Ätiologie für die pathologischen Abläufe bei Wundheilungsstörungen betrachtet [4, 5, 6, 10, 11, 12].

Da Sauerstoff für eine Vielzahl von Prozessen während aller Phasen (Entzündung, Granulation, Neoangiogenese, Reepithelisierung und Gewebeumbau [15, 16, 18]) der Wundheilung in erhöhtem Maße benötigt wird, kommt ihm eine zentrale Bedeutung für die Heilung von Wunden zu. Insbesondere der Verbesserung der Sauerstoffversorgung bei chronischen hypoxischen Wunden wird eine zunehmende Bedeutung beigemessen [3, 9, 15, 16, 18].

Neben der kausalen Behandlung der zugrunde liegenden Grunderkrankungen wie pAVK, CVI oder Diabetes mellitus sind auch weitere medizinische Behandlungsansätze wie die lokale normobare und systemische hyperbare Sauerstoffbehandlung sowie andere topische Behandlungen mit einer Freisetzung von

Sauerstoff in der klinischen Anwendung [7, 10, 14, 20].

Eine prinzipielle Möglichkeit, bei einer chronischen Wunde den benötigten Sauerstoff einzubringen, ist die äußere Applikation. Dem steht allerdings das aus der Wunde im Wundgrund abgesonderte Exsudat als sehr effektive Diffusionssperre für den Sauerstoff entgegen. Da die feuchte Wundbehandlung von chronischen Wunden der bestehende Behandlungsstandard ist [4, 5, 6], wurde nach Konzepten für die Verbesserung der Sauerstoffdiffusion gesucht. Ein Lösungsansatz hierzu wurde von Barnikol et al. [2] präsentiert. Er basiert auf der Verwendung von Hämoglobin als Sauerstofftransporter, das in einer wässrigen Lösung auf den Wundgrund aufgebracht wird. Dabei wird das Prinzip der erleichterten Diffusion des Sauerstoffs durch Hämoglobin in wässrigen Lösungen ausgenutzt.

Neben der durch die Flüssigkeitsbarriere eingeschränkten freien Diffusion von Sauerstoff kommt es, vermittelt durch das Hämoglobin [21], zu einer u. U. deutlich stärker ausgeprägten erleichterten Diffusion. Hierfür gut geeignete Transportmoleküle sind Säugetierhämoglobine, die als wasserlösliche Moleküle auch außerhalb der Erythrozyten Sauerstoffmoleküle transportieren können ([2, 19, 21], **Abb. 1**).

In dieser Studie wurde der Einfluss einer Hämoglobinlösung auf die Wundheilung über 13 Wochen im Vergleich zu einer Vergleichsgruppe ohne Einsatz der Hämoglobinlösung betrachtet.

Die Ergebnisse bestätigen das therapeutische Potenzial der Hämoglobinlösung zur Verbesserung der Wundheilung bei der Behandlung von Patienten mit Ulcus cruris venosum.

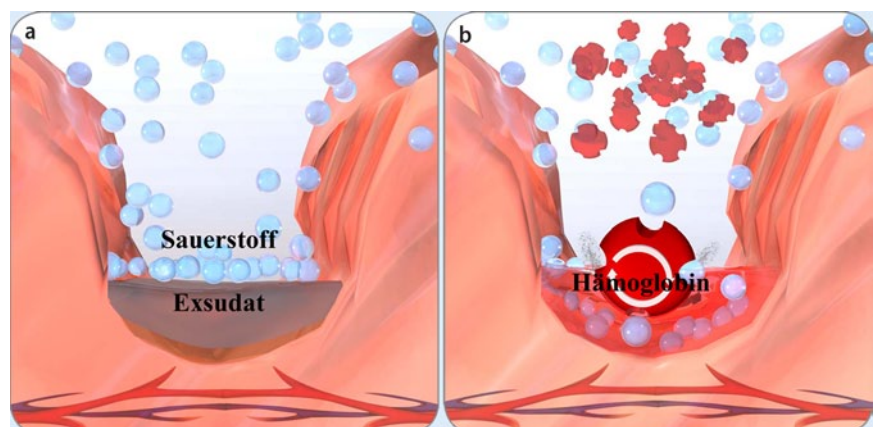


Abb. 1 ▲ Hämoglobin als Sauerstofftransporter. **a** Das Wundexsudat stellt eine Barriere für den Sauerstoffaustausch dar, sodass eine Sauerstoffversorgung von außen kaum stattfindet. **b** Das Hämoglobin verteilt sich gleichmäßig im Wundexsudat, bindet den Luftsauerstoff und transportiert ihn zum Wundgrund – Prinzip der erleichterten Diffusion [21]. (Abbildung mit freundl. Genehmigung SastoMed GmbH)

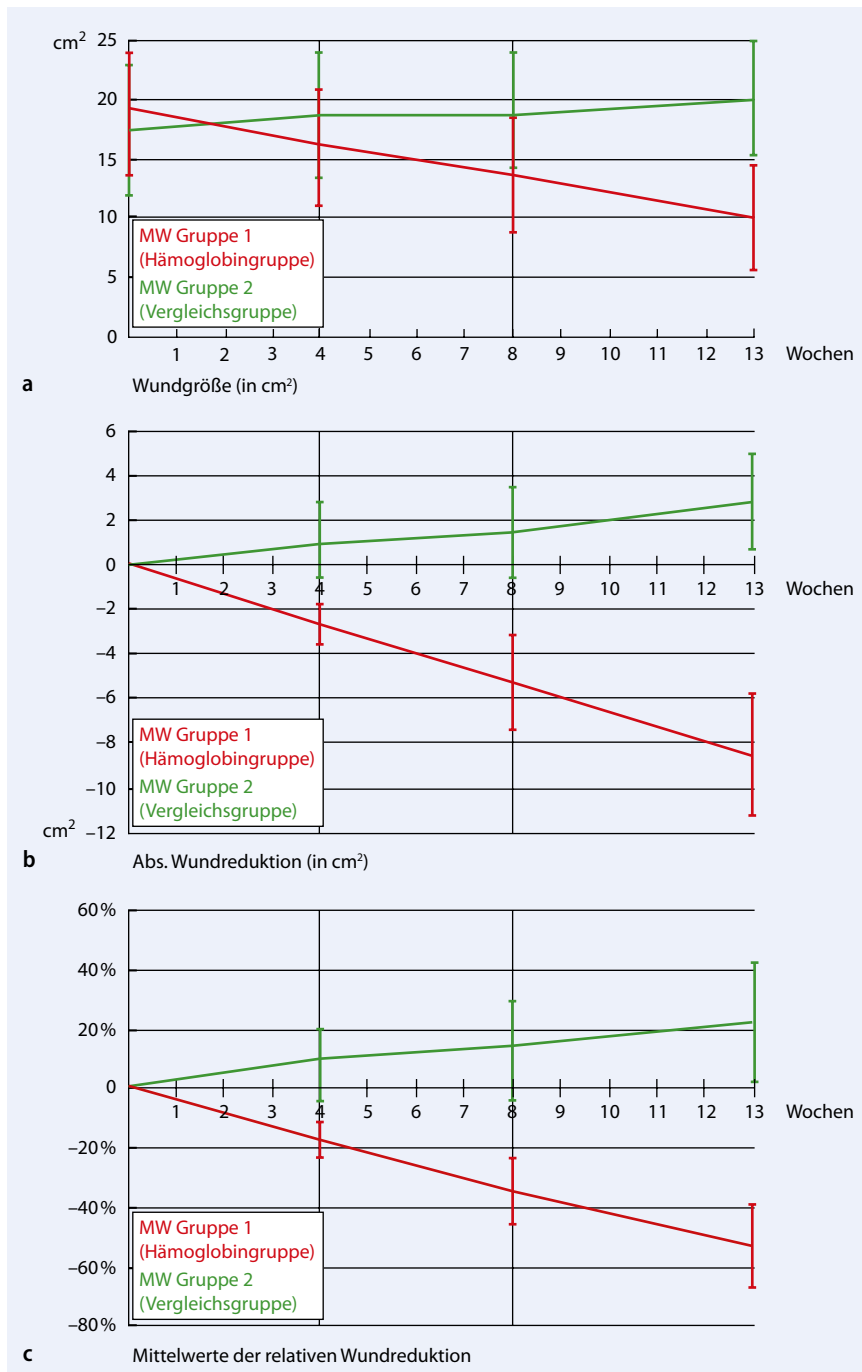


Abb. 2 ▲ Durchschnittliche Veränderung der Wundgrößen über 13 Wochen. Gruppe 1=Behandlungsgruppe mit zusätzlicher Hämoglobinlösung, Gruppe 2=Behandlungsgruppe ohne zusätzliche Hämoglobinlösung. Die Wundfläche ist in cm² dargestellt. Die Wundflächen der beiden Behandlungsgruppen mit und ohne Hämoglobinzusatz wurden über 13 Wochen betrachtet. Die Wundfläche wurde bei Studienbeginn nach 4, 8, und 13 Wochen der Behandlung bestimmt. Die Analyse zur Veränderung der Wundfläche ergab für die Gruppe 1 eine kontinuierliche und statistisch signifikante Reduktion der Wundfläche (Woche 0=18,6 cm² – Woche 13=10,2 cm², p<0,0001), wogegen sich für Gruppe 2 eine leicht steigende Tendenz ergab (Woche 0=17,5 cm² – Woche 13=20,2 cm²). **a** Veränderung der durchschnittlichen Wundfläche (cm²). **b** Reduktion der Wundfläche in cm². **c** Mittelwerte der relativen Wundreduktion (%). Der Mittelwert der Wundreduktion für Gruppe 1 liegt bei 53%. Bei der Vergleichsgruppe 2 ergibt sich dagegen ein Mittelwert der relativen Wundvergrößerung um 21%

Material und Methoden

Verwendete Hämoglobinlösung

Das in dieser Studie verwendete aufgereinigte Hämoglobin wurde aus Schweineblut gewonnen, als wässrige 10%-Lösung formuliert (10% carbonyliertes Hämoglobin, 0,7% Phenoxyethanol, 0,9% NaCl, 0,05% N-Acetylcystein, ad 100% Wasser), virus- und sterilfiltriert und in Bag-on-Valve Sprühbehältern gebrauchsfertig bereitgestellt. Das Hämoglobinspray wurde jeweils nach einer gründlichen Wundreinigung und Wunddesinfektion auf den Wundgrund aufgesprüht. Anschließend wurde die Wunde mit einer dünnen luftdurchlässigen Wundauflage aus Nanofasern abgedeckt. Das enthaltene Hämoglobin versorgt das Gewebe im Wundgrund über längere Zeit diffusiv mit Sauerstoff [1, 2]. Das Hämoglobinspray wirkt rein physikalisch, es enthält keine arzneilich wirksamen Bestandteile.

Aufbau der Studie

Die klinische Studie war eine prospektive randomisierte, einfach verblindete, monozentrische Studie, eingebettet in eine Grantstudie Nr. IGA NS/10093-4/2008 des Tschechischen Gesundheitsministerium. Für die Grantstudie lag ein positives Votum der Ethikkommission des Fakultätskrankenhauses in Prag 10 vor.

Der hier ausgewertete Teil der Grantstudie umfasst 2 Behandlungsgruppen mit einer Gesamtzahl von 72 in diesen Teil der Studie eingeschlossenen Patienten.

In die Gruppe 1 (Hämoglobingruppe) wurden 36 Patienten eingeschlossen. In das Behandlungsregime wurde die Aufbringung einer Hämoglobinlösung integriert, bevor die Wunde mit einer Wundauflage abgedeckt wurde. In der Vergleichsgruppe (Gruppe 2) wurden die Patienten analog zur Gruppe 1 allerdings ohne Hämoglobin behandelt.

Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses des Hämoglobinsprays auf die Größe der Wundfläche innerhalb eines Behandlungszeitraums von 13 Wochen. Daneben wurde die Sicherheit der Behandlung als sekundärer Parameter betrachtet.

Die Patienten wurden über 13 Wochen behandelt. Die Auswertung der Wundfläche und Bewertung des Wundzustandes erfolgte durch den behandelnden Arzt. Für diesen Arzt wurde eine Verblindung eingehalten, um eine unabhängige Bewertung der Wundflächen zu ermöglichen. Die in der Behandlung und Wundversorgung involvierten Krankenschwestern blieben hingegen unverblindet.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden über einen Zeitraum von 4 Monaten rekrutiert.

Einschlusskriterien. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die älter als 18 Jahre waren und ein Ulcus cruris venosum aufwies, das seit mehr als 8 Wochen bestand. Für den Einschluss in die Studie mussten die Geschwüre eine Minimallänge von 1,6 cm in alle Richtungen aufweisen bei einer maximalen Wundfläche von 50 cm². Als weiterer Parameter musste der Knöchel-Arm-Index („ankle brachial index“, ABI) einen Wert von mehr als 0,8 aufweisen, um eine arterielle Ursache des Geschwürs auszuschließen. Weitere diagnostische Maßnahmen zur genaueren Charakterisierung der Patienten waren Farbduplexsonographie und die Fußpulsmessung mit normalen Arterienwerten.

Ausschlusskriterien. Ausgeschlossen waren Patienten mit Vaskulitis, Ulcus cruris nichtvenöser Ätiologie, Behandlung mit systemisch verabreichten Antibiotika, Kortikosteroiden oder anderen oralen Immunsuppressiva vor Beginn oder im Verlauf der Studie. Auch wurden keine schwangeren Patientinnen in die Studie einbezogen.

Behandlung der Patienten

Zwei Wochen vor Einschluss bis zum Behandlungsbeginn wurde tagsüber eine Kompressionstherapie der Patienten durchgeführt. Für die Kompressionsbandage gab es keine spezifischen Vorgaben, allerdings war die Beibehaltung der eingesetzten Kompressionstherapie während der gesamten Behandlungsdauer integraler Bestandteil der Behandlung und wurde dementsprechend überwacht. Die ausgewählten Kompressionsbandagen

Hautarzt 2013 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00105-012-2528-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M. Arenbergerova · P. Engels · S. Gkalpakiotis · Z. Dubská · P. Arenberger

Einfluss von topischem Hämoglobin auf die Heilung von Patienten mit Ulcus cruris venosum

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Sauerstoffversorgung von chronischen hypoxischen Wunden findet als ein wichtiger Aspekt in der Wundtherapie zunehmend Beachtung. Ziel ist es, durch ergänzende Therapieansätze in der direkten Wundbehandlung eine deutliche Verbesserung und Beschleunigung der Abheilung zu erreichen.

Patienten und Methoden. In den Behandlungsablauf von Patienten mit Ulcus cruris venosum wurde eine aufgereinigte Hämoglobinlösung integriert und mit einer zweiten Gruppe ohne Hämoglobinlösung verglichen. In beide Gruppen wurden jeweils 36 Patienten eingeschlossen. Als primärer Endpunkt wurde die Verringerung der Wundfläche bzw.

der Wundverschluss über die Behandlungsdauer von 13 Wochen betrachtet.

Ergebnisse. In der Gruppe mit Hämoglobinlösung konnte eine im Durchschnitt um 53% verringerte Wundfläche beobachtet werden, die Kontrollgruppe zeigte keine signifikante Wundflächenreduktion.

Schlussfolgerung. Die Ergänzung einer Hämoglobinlösung in der Wundbehandlung von Ulcus cruris venosum ergab eine deutliche Verbesserung der Wundheilung gegenüber der Kontrollgruppe.

Schlüsselwörter

Sauerstoff · Wundheilung · Wundtherapie · Wundfläche · Wundbehandlung

Topical hemoglobin promotes wound healing of patients with venous leg ulcers

Abstract

Background. Improvement of oxygenation is getting increasing attention as an important aspect in the modern wound care. The aim of such complementary wound care approaches is to improve and accelerate wound healing.

Patients and methods. A solution comprising purified hemoglobin was added to the standard wound care procedure of patients with venous leg ulcers and compared to a second group without addition of the hemoglobin. In each group, 36 patients were included. The duration of treatment was 13 weeks. Primary end point was reduction of wound size or wound closing.

Results. In the group treated with the additional hemoglobin solution, an average of 53% of wound size reduction was obtained. No statistically significant reduction was observed in the second group.

Conclusion. The addition of hemoglobin solution in the wound care procedure for venous leg ulcers showed a significant improvement of wound healing in comparison to a control group.

Keywords

Oxygen · Wound healing · Wound therapy · Wound area · Wound treatment

sollten einen ausreichend großen Kompressionsdruck ermöglichen. Dies wurde durch einen konstanten Umfang am Knöchel gewährleistet.

Patienten wurden für die ersten 2 Wochen der Behandlung im Krankenhaus hospitalisiert und weiter durch Krankenschwestern zu Hause behandelt. Die Wundverbände wurden täglich ausgewechselt. Nach der Wundreinigung wurde in Gruppe 1 die Hämoglobinlösung aufgespritzt. Bei der Gruppe 2 wurde die Wunde mit einer 0,9% Kochsalzlösung (Flüssigkeit ohne Hämoglobin) versorgt. Anschließend wurden die Wunden mit ei-

ner in der Klinik verwendeten Wundabdeckung (Nanotextilie, Elmarco, Liberec, Tschechische Republik) abgedeckt. Tagsüber wurde zusätzlich die Kompressionsbandage bei allen Patienten angelegt. Nachts wurde die Kompressionsbandage entfernt und die Nanofaserwundaufgabe fixiert.

Nach Abschluss der Studie wurden die Patienten gebeten, sich 1-mal wöchentlich zur Nachkontrolle beim Studienarzt einzufinden. Außerdem wurde den Patienten nach Abschluss der Studie im Falle eines nicht vollständigen Wundverschlusses die Weiterbehandlung angeboten und bei

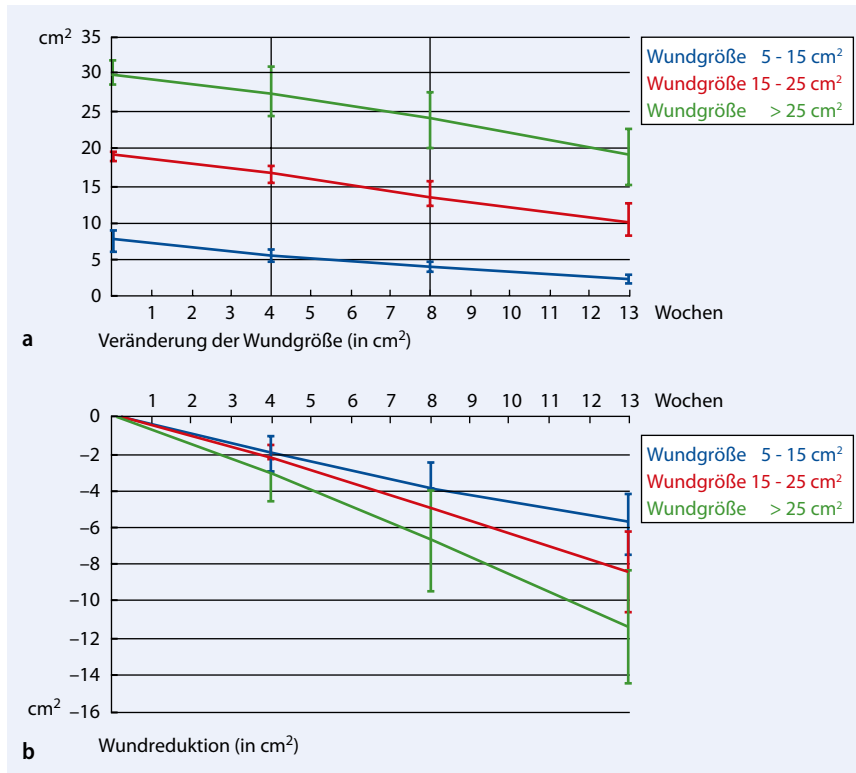


Abb. 3 ▲ Unterteilung der Gruppe mit Hämoglobinlösung in 3 Subgruppen, bezogen auf die Wundfläche bei Behandlungsbeginn: 5–15 cm², >15–25 cm² und >25 cm². Die Veränderungen der Wundflächen bzw. absolute Zahl der Flächenverkleinerung sind dargestellt. Man erkennt einen kontinuierlichen Verlauf der Abnahme in **a**. In **b** erkennt man eine größere Flächenabnahme bei großen Ausgangswunden im Vergleich zu kleinen Wunden. **a** Veränderung der Wundgrößen in cm² über 13 Wochen. **b** Durchschnittliche Wundverringern in cm² über 13 Wochen

mehreren Patienten (11 aus Gruppe 1 und 31 aus Gruppe 2) durchgeführt.

Analyse der Wundflächenveränderung

Die Wundflächenränder wurden auf eine 3-schichtige, durchsichtige, sterile Folie markiert, elektronisch gescannt, und die Wundfläche wurde durch eine computergestützte Analyse gemessen. Hierbei wurde die Fläche am Tag des Studieneinschlusses (T=0) als Messbasis bestimmt und an den Tagen 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84 und 91 nach der Wundreinigung erneut gemessen.

Wundgrößen in beiden Behandlungsgruppen wurden statistisch durch Tests der Varianzanalyse (ANOVA) bewertet, um zu bestimmen, ob die Unterschiede vor und nach der Behandlung signifikant sind. Wenn die Unterschiede hochsignifikant waren (d. h. $p < 0,001$), wurden post hoc Bonferroni-Tests durchgeführt.

Während der regelmäßigen Patientenkontrollen wurde außerdem die Wundqualität ausgewertet, und Parameter wie Wundbelag (nekrotisches Gewebe, Fibrinbelag), Granulationsgewebe, Epithelisierung und Schmerzreduktion durch Visual-Analog-Score (VAS; 0 war kein Schmerz, 10 war maximaler Schmerz) wurden ausgewertet [13]. Auch wurden Fotos der Wunden bei Einschluss und während des Behandlungsverlaufs aufgenommen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Sicherheit der Patienten wurde während der Studie gemäß den europäischen Standards bei der Testung von Medizinprodukten am Menschen durchgeführt.

Die Kausalität von unerwünschten Ereignissen („adverse events“, AEs) wurde definiert als:

- Ereignis bedingt durch die Behandlung,

- möglicherweise durch Behandlung oder
- unabhängig von der vorgenommenen Wundbehandlung mit/ohne Hämoglobin.

Alle AEs, die während der Studie auftraten, wurden sofort gemeldet und dokumentiert.

Ergebnisse

Demografie der beiden Gruppen

Es wurden 72 Patienten (64% Frauen, 36% Männer) in diese Studie eingeschlossen und auf 2 Gruppen je 36 Personen verteilt. Das Gesamtdurchschnittsalter der Patienten in der Gruppe 1 (69% Frauen, 31% Männer) betrug 65 Jahre und in der Gruppe 2 (58% Frauen, 42% Männer) 59 Jahre. Die behandelten chronischen Wunden bestanden durchschnittlich seit 2 Jahren (3 Monate bis 6 Jahren). Von den 72 eingeschlossenen Patienten wurden 65 Patienten über die gesamte Dauer von 13 Wochen behandelt.

In der Vergleichsgruppe wurde 1 Patient wegen Non-Compliance nach 9 Wochen ausgeschlossen. Weitere 4 Patienten brachen um einen vorzeitigen Abbruch der Behandlung aufgrund eines ausbleibenden Heilungserfolges nach 9 bzw. 10 Wochen.

In der Hämoglobingruppe konnten 2 Patienten nicht über die gesamte Dauer behandelt werden. Ein Patient wurde aufgrund einer Lebererkrankung hospitalisiert, bei 1 Patienten konnte die Behandlung aufgrund einer starken Wundinfektion nicht fortgeführt werden.

Veränderung der Wundflächengrößen

Für beide Gruppen wurde die Veränderung der Wundflächen über einen Behandlungszeitraum von 13 Wochen betrachtet (■ **Abb. 2a–c**).

Die durchschnittlichen Wundflächen von Patienten der Gruppe 1 (Hämoglobingruppe) betragen bei Einschluss in die Studie 18,7 cm². Im Laufe der 13 Behandlungswochen kam es zu einer durchschnittlichen Wundflächenreduktion von 53,4% ($p < 0,0001$). Insgesamt zeigt

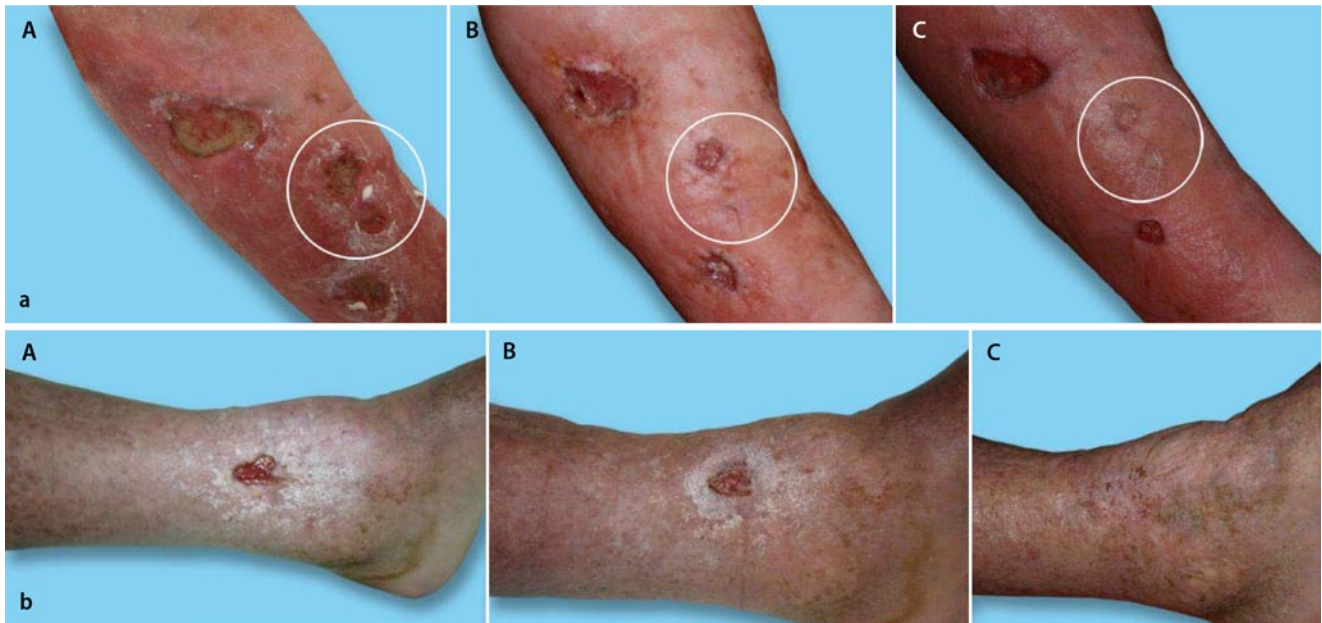


Abb. 4 ▲ Exemplarischer Verlauf der Wundheilung über 13 Wochen von 2 Patienten der Gruppe 1 (mit Hämoglobinzusatz). Für die Patienten ist die Wunde bei Einschluss (A), nach 6 Wochen (B) und bei Abschluss der Studie (C) zu sehen. **a** Patient 12 (behandelte Wunde ist markiert). **b** Patient 17

ten 33 Patienten eine positive Heilungstendenz mit einer signifikanten Verringerung der Wundfläche über den Studienzeitraum. Bei einem dieser 33 Patienten wurde ein vollständiger Wundverschluss nach 12 Wochen Behandlung erreicht. Lediglich bei 1 Patienten kam es über den gesamten Zeitraum zu einer leichten Vergrößerung der Wundfläche (10,4%).

Die durchschnittliche Wundgröße der Patienten der Gruppe 2 (Vergleichsgruppe ohne Hämoglobin) lag beim Einschluss bei 17,5 cm². Hier wurde eine durchschnittliche Vergrößerung der Wundfläche über den Behandlungszeitraum auf 20,2 cm² beobachtet.

Insgesamt zeigte sich bei 14 der 31 Patienten, die über den gesamten Studienzeitraum behandelt wurden, eine leichte Verringerung der Wundgröße, wogegen bei 17 Patienten eine Vergrößerung festgestellt wurde.

Einfluss der Wundgröße auf die Heilungsgeschwindigkeit

Betrachtet man die Verringerung der Wundflächen in der Gruppe 1 (mit Hämoglobin) über die gesamte Behandlungszeit, ergibt sich eine durchschnittliche Verringerung von 53% (■ **Abb. 2c**).

Für eine genauere Betrachtung des Einflusses der Wundgröße im Hinblick auf die Veränderung der Wundfläche über den Behandlungszeitraum wurden die Daten der Gruppe 1 in 3 Untergruppen mit den Größenbereichen 5–15 cm², >15–25 cm² und >25 cm² aufgeteilt.

In ■ **Abb. 3a,b** sind grafisch die Veränderungen der Wundflächen bzw. die Verringerung der Flächen über den gesamten Behandlungszeitraum aufgetragen.

Alle 3 Subgruppen zeigen eine parallele und konstante Verringerung über den gesamten Zeitraum von 13 Wochen (■ **Abb. 3a**).

In ■ **Abb. 3b** werden die absoluten Werte der Flächenreduktion der 3 Subgruppen in cm² betrachtet. Die absolute Flächenverringernach 13 Wochen lag bei Wunden, die größer als 25 cm² sind, bei durchschnittlich 11,5 cm² und bei Wunden zwischen 15 und 25 cm² bei 8,5 cm². Wunden, die kleiner als 15 cm² sind, zeigten eine Abnahme um durchschnittlich 5,7 cm². Die sich daraus ergebenden durchschnittlichen Wundflächenverringernach 91 Tage liegen bei 6,3 mm²/Tag für Wunden von 5–15 cm², bei 9,3 mm²/Tag für Wunden von >15–25 cm² und bei 12,6 mm²/Tag für Wunden von >25 cm².

Über alle Wunden betrachtet, korrespondiert dies mit einer Wundflächenverringernach von 9,3 mm² pro Tag. Exemplarisch ist der Verlauf der Wundheilung über 13 Wochen von 2 Patienten der Gruppe 1 in der ■ **Abb. 4** wiedergegeben.

Wundqualität

In der hier vorgestellten Studie wurden zudem weitere klinische Aspekte der Wundheilung beim Ulcus cruris venosum in den 2 Testgruppen erfasst. Zur Bestimmung der Qualität der Wundheilung wurden die oben erwähnten Parameter am Tag 0, 15, 42 und 91 bestimmt.

Patienten der Gruppe 1, die mit Hämoglobin behandelt wurden, zeigten im Vergleich der durchschnittlichen Werte am Tag 0 bis zum Tag 91 eine deutliche Abnahme von nekrotischem Gewebe (48%) und Fibrinbelägen (42%) sowie eine deutliche Zunahme an Granulationsgewebe (75%) und Epithelisierung (78%).

Patienten der Gruppe 2 (ohne Hämoglobin) zeigten hingegen eine Reduktion an nekrotischem Gewebe um 17% und Fibrinbelägen um 12%, wogegen das Granulationsgewebe um 18% und die Epithelisierung um 7% von Tag 0 bis Tag 91 zunahm.

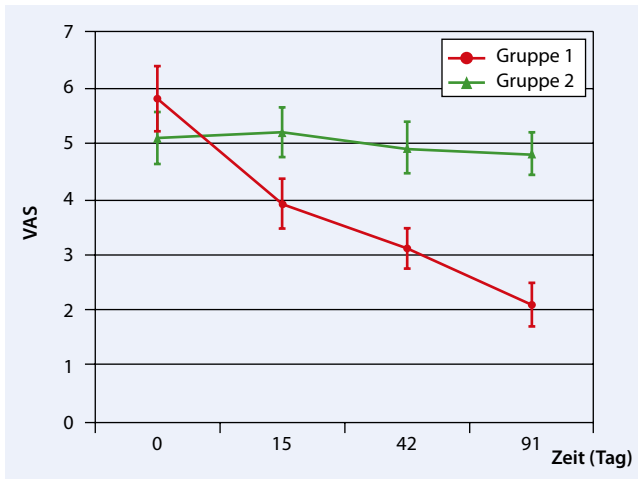


Abb. 5 ◀ Bestimmung des Grads der Schmerzintensität. Patienten in beiden Gruppen bestimmten den Grad der Schmerzintensität am Tag 0, 15, 42 und 91 nach dem VAS (Visual-Analog-Score). Man erkennt eine deutliche Verringerung des VAS bei Patienten, die mit dem Hämoglobinspray behandelt wurden (Gruppe 1), gegenüber der Kontrollgruppe (Gruppe 2)

Patienten in beiden Gruppen bestimmten außerdem den Grad der Schmerzintensität nach dem VAS am Tag 0, 15, 42 und 91. Bei Patienten der Gruppe 1 zeigte sich eine durchschnittliche Verminderung der Schmerzintensität von der Erstbestimmung am Tag 0 (VAS=5,8) bis zum Tag 91 (VAS=2,1) um 68% ($p < 0,01$). Für Patienten der Gruppe 2 ergab sich eine Reduktion der Schmerzintensität um 7% ($p > 0,05$) vom durchschnittlichen Basiswert am Tag 0 (VAS=5,1) bis zum Tag 91 (VAS=4,8; **Abb. 5**).

Nebenwirkung

Es wurden keine unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Studie stehen, beobachtet. In Gruppe 1 wurde 1 Patient mit einer Lebererkrankung hospitalisiert. Die Erkrankung stand aber nicht im Zusammenhang mit der Therapie.

In der Gruppe 2 wurden 4 Fälle von unerwünschten Ereignissen berichtet, wobei 1 Patient über ein Brennen der Wunde klagte, bei 1 Patient eine Rhinitis und bei 2 Patienten milde Kopfschmerzen auftraten. Diese Ereignisse wurden jedoch als unabhängig von der Therapie klassifiziert und führten nicht zum Behandlungsabbruch.

Diskussion

Die Heilung von chronischen Wunden ist ein komplexer Vorgang von ineinandergreifenden Wundheilungsphasen [15, 16, 18]. Ein wesentlicher Faktor beim

Wundheilungsprozess ist die ausreichende Sauerstoffversorgung während aller Wundheilungsphasen. Bei vielen chronischen Wunden findet man jedoch aufgrund einer Minderperfusion eine Sauerstoffunterversorgung von Geweben durch Primärerkrankungen wie bei der chronisch venösen Insuffizienz oder peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Besteht ein solch hypoxischer Zustand über einen längeren Zeitraum, führt dies im Falle einer Wundbildung meist zu einer Wundheilungsstörung. Prozesse, wie z. B. die Abwehr von Keimen, die Zellproliferation während der Granulations- oder Epithelisierungsphase oder die Bildung der extrazellulären Matrix, verlaufen nur verlangsamt oder stagnieren gänzlich [3, 15, 16, 18].

Neben der zwingenden Behandlung der Primärerkrankung zur Revaskularisierung der Gewebe ist auch in der Wundtherapie eine zusätzliche Versorgung der Wunde mit Sauerstoff von großem Interesse [2, 3, 7, 9, 10, 14, 20].

In der vorgestellten Studie wurden Patienten mit Ulcus cruris venosum eingeschlossen. Trotz der vorangegangenen Legartis-Wundversorgung zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Wunden. Ein Effekt der Kompressionstherapie auf die beobachteten Therapieergebnisse wurde dadurch minimiert, dass beide Gruppen bereits mit der Kompressionstherapie vor dem Studienbeginn behandelt wurden und diese Therapie auch während der Studie ununterbrochen weitergeführt wurde.

Patienten mit chronischen Wunden anderer Ätiologie wurden in dieser Studie wegen der Gruppenhomogenität nicht eingeschlossen, obwohl zu erwarten ist, dass z. B. Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit auf die Hämoglobintherapie positiv ansprechen könnten.

Bei einer vergleichbaren Wundbehandlung wurde in einer Gruppe zusätzlich nach der Wundreinigung vor der Wundabdeckung eine Hämoglobinlösung auf die Wunde aufgebracht. Das Hämoglobin dient dabei der Verbesserung des Sauerstofftransports durch die Wundflüssigkeit zum Wundgrund mittels erleichteter Diffusion [19, 21].

Die Daten zeigen, dass die Patienten der Gruppe 1, die mit Hämoglobinlösung behandelt wurde, eine signifikante und kontinuierliche Heilungstendenz in der Mehrzahl der betrachteten Patienten aufwiesen. Es konnte gezeigt werden, dass die kontinuierliche Heilungstendenz unabhängig von der Wundgröße zu Behandlungsbeginn und in allen 3 größenabhängigen Kohorten vergleichbar war.

In der hier vorgestellten Studie wurden zudem weitere klinische Aspekte der Wundheilung beim Ulcus cruris venosum in den 2 Testgruppen erfasst. Die Gruppe 1, die mit Hämoglobin behandelt wurde, zeigte neben der deutlichen Abnahme der Wundgröße auch eine Reduktion an Schorf und Fibrinbelägen, eine deutliche Zunahme an Granulationsgewebe und Epithelisierung. Außerdem nahm der Wundschmerz ab. Es wurden zudem keine unerwünschten negativen Nebenwirkungen (SAE) beobachtet.

Neben anderen Fallbeispielen [2] und einer offenen Zulassungsstudie in Mexiko [1] konnte auch in dieser Studie die einfache und sichere Anwendung einer Hämoglobinlösung beim Ulcus cruris venosum gezeigt werden. Die Ergebnisse zeigen eine Stimulation der Wundheilung bzw. eine deutliche unterstützende Wirkung auf den Heilungsprozess.

Die hier beschriebene Behandlung ist eine geeignete Alternative bzw. Therapieergänzung zu anderen topischen Wundbehandlungen. Sie ist effektiv und führt zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen. Darüber hinaus ist die topische Anwendung von Hämoglobin in einem brei-

teren Anwendungsbereich der Medizin denkbar.

Fazit für die Praxis

- Bei chronischen Unterschenkelgeschwüren wie dem *Ulcus cruris venosum* spielt das Ausmaß der Sauerstoffversorgung eine wichtige Rolle für den Behandlungserfolg.
- Die Versorgung des Wundgrunds mit Sauerstoff ist eine wichtige unterstützende Maßnahme in der Wundbehandlung für den Heilungserfolg.
- Ein positiver Einfluss auf die Wundheilung bei Patienten mit *Ulcus cruris venosum* durch die topische Applikation einer Hämoglobinlösung konnte gezeigt werden.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Arenbergerova

Dermatologische Klinik der Dritten medizinischen Fakultät der Karls-Universität
Ruská 87, 10034 Prag 10
Tschechische Republik
arenbergerova@email.cz

Danksagung. Diese Studie wurde durch einen Forschungsgrant (Nr. IGA NS/10093-4/2008) des Tschechischen Gesundheitsministeriums unterstützt. Das Hämoglobinspray sowie die Grafik der Abb. 1 wurden freundlicherweise von der SastoMed GmbH bereitgestellt.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autorin weist für sich und ihre Koautoren auf folgende Beziehungen hin: Tschechisches Gesundheitsministerium (Forschungsgrant), SastoMed GmbH (Medizinprodukt), Coloplast (klinische Studie).

Literatur

1. Arenberger P, Engels P, Arenbergerova M et al (2011) Clinical results of the application of a hemoglobin spray to promote healing of chronic wounds. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär* 6(1):1–9
2. Barnikol WKR, Teslenko A, Pötzschke H (2005) Eine neue topische Behandlung chronischer Wunden mit Hämoglobin und Sauerstoff: Verfahren und erste Ergebnisse. *ZfW* 10(3):98–108
3. Beckert S, Küper M, Königsrainer A (2008) Sauerstoff und Wundheilung. *ZfW* 4:232–238
4. Deutsche Diabetes Gesellschaft (2008) Evidenzbasierte Leitlinie – Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms, Update 2008. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Uebersicht_leitlinien_evidenzbasiert.php
5. Deutsche Gesellschaft für Angiologie/Gesellschaft für Gefäßmedizin (o J) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/065-003.html>
6. Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (2008) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie – Diagnostik und Therapie des *Ulcus cruris venosum*, Version 8–2008. <http://www.phlebology.de/Deutsche-Gesellschaft-fur-Phlebologie/diagnostik-und-therapie-des-ulcus-cruris-venosum.html>
7. Dissemond J, Körber A, Jansen T et al (2005) Sauerstoff in der Therapie des *Ulcus cruris*. *ZfW* 6:252–256
8. Dissemond J (2012) *Ulcus cruris* – Genese, Diagnostik und Therapie, 4. Aufl. Uni-med, Bremen, S 15–48
9. Feldmeier JJ, Hopf HW, Warriner RA Illrd et al (2005) UHMS position statement: topical oxygen for chronic wounds. *Undersea Hyperb Med* 32(3):157–168
10. Gordillo GM, Sen CK (2009) Evidence-based recommendations for the use of topical oxygen therapy in the treatment of lower extremity wounds. *Int J Low Extrem Wounds* 8(2):105–111
11. Hile C, Veves A (2003) Diabetic neuropathy and microcirculation. *Curr Diab Reports* 3:446–451
12. Jünger M, Steins A, Hahn M, Häfner HM (2000) Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI). *Microcirculation* 7(6 Pt 2):S3–S12
13. Kammerlander G, Assadian O, Eberlein T et al (2011) A clinical evaluation of the efficacy and safety of singlet oxygen in cleansing and disinfecting stagnating wounds. *J Wound Care* 20:149–158
14. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M et al (2012) Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* CD004123
15. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L et al (2010) Oxygen in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol* 163:257–268
16. Sen CK (2009) Wound healing essentials: Let there be oxygen. *Wound Repair Reg* 17:1–18
17. Raffetto JD (2010) The definition of the venous ulcer. *J Vasc Surg* 52(5 Suppl):46S–49S
18. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT et al (2008) The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Derm Surg* 34:1159–1169
19. Scholander PF (1960) Oxygen transport through hemoglobin solutions. *Science* 131:585–590
20. Tawfik W, Sultan S (2009) Does topical wound oxygen (TWO2) offer an improved outcome over conventional compression dressings (CCD) in the management of refractory venous ulcers (RVU)? A parallel observational comparative study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38(1):125–132
21. Wittenberg JB (1966) The molecular mechanism of hemoglobin-facilitated oxygen diffusion. *J Biol Chem* 241(1):104–114