

Prüfplan

Projektitel:

„Vergleichende Untersuchung zweier Lokaltherapie-Konzepte“

Versionsnummer: 1.0

Versionsdatum 20.08.2020

1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis.....	2
2.	Zusammenfassung des Projekts.....	3
3.	Verantwortlichkeiten.....	10
3.1	Studienleiter/-in (Hauptprüfer).....	10
3.2	Beteiligte Wissenschaftler/-innen (Prüfer).....	10
3.3	Beteiligte Einrichtungen (z.B. Labor, Bildung).....	10
3.4	Finanzierung.....	10
3.5	Registrierung in einem öffentlich zugänglichen Studienregister.....	10
4.	Wissenschaftlicher Hintergrund.....	11
5.	Projektziele.....	12
5.1	Primäre/sekundäre Ziele und/oder Hypothesen.....	12
6.	Zielgrößen.....	12
6.1	Primäre Zielgröße.....	12
6.2	Sekundäre Zielgröße.....	12
7.	Studiendesign.....	12
8.	Studienpopulation.....	13
9.	Studienablauf.....	14
9.1	Verfahren zur Aufklärung und Einholung der Einwilligung.....	14
9.2	Studienbedingte Maßnahmen.....	14
9.3	Erfassung der Zielgrößen.....	15
9.4	Zeitlicher Ablauf.....	15
10.	Risiko-Nutzen Abwägung.....	17
10.1	Mit der Studienteilnahme verbundener individueller Nutzen.....	17
10.2	Mit der Studienteilnahme verbundene Belastungen und Risiken.....	17
10.3	Abbruchkriterien.....	17
10.4	Statement zur ärztlichen Vertretbarkeit.....	17
11.	Biometrie.....	18
12.	Datenmanagement und Datenschutz.....	18
12.1	Pseudonymisierung.....	18
12.2	Speicherung und Übermittlung.....	19
12.3	Information Hausarzt/behandelnder Arzt (Schweigepflichtentbindung).....	19
13.	Probanden Versicherung.....	19
14.	Publikationsregeln.....	19
15.	Unterschriften.....	20
16.	Literatur.....	21

2. Zusammenfassung des Projekts

Titel „Vergleichende Untersuchung zweier Lokalthherapie-Konzepte“

Studienleiter Dr. med. Thomas Eberlein
Lionstraße 10
D-04177 Leipzig
Deutschland
Email: thomaseberlein@hotmail.com
Mobil D: +49-173-20 12 299

Zentren

- Landesklinikum Neunkirchen (Prof. Assadian)
- Weitere Kliniken der NÖ Landeskliniken-Holding
- WKZ Linz
- Wilhelminenspital Wien (Prim. PD Dr. A. Assadian)
- KompetenzZentrum WGKK (Dr. Grundtner)
- NOCH NICHT VOLLSTÄNDIG

Art der Studie Randomisierte, Untersucher-verblindete, nicht interventionelle, nicht Placebo-kontrollierte, zweiarmlige nationale klinische Vergleichsstudie

Indikation Art der Patienten: Menschen mit chronischen Wunden der folgenden Entitäten:
Ulcus cruris venosum
Ulcus cruris mixtum: KADI (Knöchel-Arm-Index) $\geq 0,7$
Diabetisch-neuropathisches Fußulcus

Ziel der Studie Darstellung der physikalischen Wundreinigungslleistung von Actimaris sensitiv Lösung und Gel sowie Microdacyn Lösung und Gel anhand der Reduktion von Wundbelägen

Studiendauer Die Studiendauer beträgt 4 Wochen.

Klinische Phase	Studie mit CE-zertifizierten Medizinprodukt gemäß der zertifizierten Zweckbestimmung
Anzahl der Patienten	n = 100 (50 pro Gruppe) mindestens 10 / Zentrum
Ethikkommission	Die Studie wird im Rahmen der zertifizierten Zweckbestimmung durchgeführt. Eine Genehmigung durch die Ethikkommission (Anwendung der Produkte im Rahmen der zertifizierten Zweckbestimmung) wird beantragt.
Patientenversicherung	Eine gesonderte Patientenversicherung ist nicht notwendig, da die Produkte im Rahmen ihrer üblichen zertifizierten Zweckbestimmung eingesetzt werden. Es greift die normale Produkthaftung des Herstellers. Die Frage wird der Ethikkommission zur Stellungnahme vorgelegt.
Patienteneinverständniserklärung	Vor der Rekrutierung der Patienten muss ein verantwortlicher Arzt die Aufklärung zur Studie durchführen und das Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie einholen. Damit verbunden ist auch das Einverständnis zur uneingeschränkten Nutzung der anonymisierten Patientendaten und Fotos durch die klinischen Prüfer und den Principal Investigator.
Studienzeitraum	4 Wochen Beobachtungszeitraum je Patient Dokumentation: Tag 0, 7, 14, 21, 28 Vorbereitung: 7 Monate Durchführung: 10 Monate Auswertung: 2 Monate

Primärer Parameter Wundreinigung:

Objektive Darstellung der physikalischen Wundreinigungsleistung von Actimaris sensitiv Wundspüllösung und Actimaris Gel sowie Microdacyn Lösung und Microdacyn Gel

Hypothese: Beide Wundspüllösungen sind in der Lage, gelbliche anhaftende Beläge innerhalb von 4 Wochen um die Hälfte der Fläche zu reduzieren (Referenz: Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 14;(9):CD008599. doi: 10.1002/14651858. CD008599.pub2. Debridement for venous leg ulcers.).

Sekundärparameter Geruchsreduktion:

Hypothese: Beide Behandlungskonzepte sind in der Lage, unangenehme Wundgerüche zu reduzieren.

Bioburden (mikrobielle Last):

Hypothese: Beide Behandlungskonzepte sind in der Lage, die mikrobielle Last zu reduzieren.

Biofilm:

Hypothese: Beide Behandlungskonzepte sind in der Lage, biofilmartige Auflagerungen klinisch zu reduzieren.

Verträglichkeit:

Hypothese: Beide Behandlungskonzepte werden von den Patienten gut vertragen.

**Ein- und
Ausschlusskriterien****Einschlusskriterien:**

- Ulcus cruris venosum
- Ulcus cruris mixtum: KADI (Knöchel-Arm-Index $\geq 0,7$)
- Diabetisch-neuropathisches Fußulcus (Wagner-Armstrong 1A und 3A)
- wenn sie schwach bis stark exsudierend und
- oberflächlich bis max. 2 cm tief sind
- Wundfläche min. 1 cm²
- Wundfläche muss mit 1 Foto erfasst werden können
- Wundalter mind. 8 Wochen
- Kausale Ursache diagnostiziert und (an-) therapiert
- Wunden zeigen in der klinischen Beurteilung zumindest einen leichten Geruch („slight odour“ gemäß Odour Assessment Scoring Tool bzw. „Geruch 1“ gem. AVLON-Skala)
- Mindestens 50 % der Wundfläche weisen in der klinischen Beurteilung bei Studieneinschluss gelbliche anhaftende Beläge auf
- Falls therapeutisch notwendig, kann vor Studieneinschluss ein Debridement erfolgen

Ausschlusskriterien:

- Reine pAVK-bedingte Ulceration
- Rein lymphologische Entitäten
- Akute Wunden
- Chronische Wunden mit Zeichen einer Infektion
- Alter <18, > 85
- Allergie gegen eine oder mehrere der eingesetzten Substanzen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Unfähigkeit, adäquat an der Studie teilzunehmen

RandomisierungListenrandomisierung

Ablauf der Studie	<p>Nach Randomisierung und Studieneinschluss Anwendung der Prüfprodukte wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">- Nach Entfernung des Verbandes erfolgt die Nassphase (nach Gerhard Kammerlander): Auflage von mind. 2 Mull-Kompressen, satt nass getränkt mit dem Testprodukt „Lösung“ und abgedeckt mit mind. 1 nicht getränkten Mull-Kompresse- 15 Minuten Applikationsdauer- Entfernung der Kompressen und mechanische Wundreinigung mit Mull-Kompressen, angefeuchtet mit dem jeweiligen Prüfprodukt.- Danach wird das Testprodukt „Wundgel“ auf die Wundoberfläche aufgetragen und mit einem Hydrofaserprodukt (Aquacel extra oder Biosorb Gelling Fiber Dressing) bedeckt- Die Wahl der Wundabdeckung erfolgt exsudationsgerecht nach Entscheidung des behandelnden Arztes (Best-Standard of Care des Zentrums)
--------------------------	---

Drop Outs / Ausschluß von der Studie	<ul style="list-style-type: none">- Medizinischer und/oder technisch bedingter Abbruch- Patientenwunsch
---	--

Unerwünschte Ereignisse / Vorkommnisse gemäß MPG	<p>Während der Laufzeit der Studie erfolgt eine Erfassung und Auswertung von unerwünschten Ereignissen, die nicht in der Gebrauchsanweisung genannt sind. Der behandelnde Arzt erfragt hier zu jedem Termin möglicherweise aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UE). Dazu stehen dem Arzt geeignete Erfassungsbögen zur Verfügung. Im Falle von aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignissen (SUE; Todesfall bzw. lebensbedrohliche Erkrankungen) hat der behandelnde Arzt den Principal Investigator unverzüglich (innerhalb von 24 Stunden) darüber schriftlich zu informieren.</p> <p>Ferner sind Vorkommnisse (SUE) im Sinne des MPG und der MDD-Richtlinie 93-42-EWG bzw. Medical Device Regulation (EU) 2017/745 (MDR) (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) gleichzeitig unverzüglich dem Sicherheitsbeauftragten des Herstellers der Testprodukte durch den Principal Investigator zu melden.</p>
---	---

**Bildqualität / Foto-
dokumentation**

- Aussagekräftige Wundbilder in guter Qualität bzgl. Schärfe und Ausleuchtung mit Maßstab (Maßstab wird gestellt).
 - Eine Bilderreihe, aufgenommen vor gleichem Hintergrund, gleichem Abstand zur Wunde und mit gleichem Blickwinkel auf die Wunde; Maßstab, um Veränderungen an der Wunde zu erkennen.
 - Wunde nimmt min. 2/3 des Bildes ein
 - Kamera: min. 2 MP
 - Digitale Bilder: Auflösung mindestens 300 dpi, 600 x 800 Pixel
 - Die Bilder dürfen dem Betrachter keine Pflegefehler zeigen, z.B. Hände ohne Schutzhandschuhe.
-

Statistik

Primärparameter:

- o physikalische Reinigungsleistung (Reduktion des Wundbelages über die Zeit; gemessen via quantitativer Bildanalyse sowie klinischer verblindeter Einschätzung)

Sekundärparameter:

- o Verträglichkeit (subjektive Einschätzung durch Patienten und Behandler [Schmerz/Brennen/Jucken] anhand VAS)
- o Geruchsreduktion (subjektive Einschätzung durch den Behandler mittels Verwendung des vierstufigen Odour assessment scoring tools (OAST)) [vgl. Referenz: Wound odour: principles of management and the use of CliniSorb. Br J Nurs. 2008 Mar 27-Apr 9;17(6):S38, S40-2.] bzw. AVLON-Skala (Wundgeruch)
- o Reduktion der Inflammationszeichen (subjektive Einschätzung durch Behandler) anhand Dokumentationstool AVLON
- o Mikrobielle Last [Reduzierung Bioburden] (Beurteilung der mikrobiologischen Untersuchungsroutine durch vollquantitativen Abstrich vor der ersten und nach letzter Anwendung)
- o Klinische Biofilmdetektion (Existenz und Reduktion) [entspr. „Algorithm for the detection and treatment of biofilms without the necessity to undertake biopsy samples. Percival S et al. Adv Wound Care (New Rochelle). 2015 Jul 1; 4(7): 389–397“] mittels Abfrage der Parameter (Existenz eines kontinuierlichen, schleimigen, milchig-transparenten Films auf der Wunde, welcher nicht einfach abgewischt werden kann, über den Beobachtungsverlauf).
Dokumentation ausschließlich als „vorhanden/nicht vorhanden“ Entscheidung

Die verschiedenen Parameter werden durch eine explorative deskriptive statistische Analyse gemäß der Datenverteilung (parametrisch oder nicht-parametrisch) ausgewertet. Signifikante Unterschiede basieren auf dem 5% Signifikanz-Level.

Datenerfassung und statistische Auswertung**Michael Schmitz**

MCS Medical Consulting

Rotsteinerstr. 18

D-56414 Oberahr

Tel.: 02602 - 81895

Mail: info@mcs-schmitz.de

Dokumentation

Alle Patientendaten und Fragebögen (CRFs) werden für 10 Jahre archiviert.

Monitoring	Es erfolgt in jedem Zentrum ein Erstbesuch (Initiierung), ein unangekündigter Zwischenbesuch (Monitoring) und ein Endbesuch (Abschlussbesuch).
-------------------	--

3. Verantwortlichkeiten

3.1 Studienleiter/-in (Hauptprüfer)

- Dr. med. Thomas Eberlein, Dermatologe/Venerologe/Allergologe, Lionstraße 10, D-04177 Leipzig, Deutschland / Untere Donaulände 21 – 25, A-4010 Linz, Österreich

3.2 Beteiligte Wissenschaftler/-innen (Prüfer)

- Herr Prof.Dr. O. Assadian, Ärztlicher Direktor, Landeskrankenhaus Neunkirchen
- Weitere Kliniken der NÖ Landeskliniken-Holding (tbd.)
- WKZ Linz, Frau Dr. G. Luch / Herr Dr. Eberlein
- Wilhelminenspital Wien (Herr Prim. PD Dr. A. Assadian)
- KompetenzZentrum WGKK (Herr Dr. P. Grundtner)
- NOCH NICHT VOLLSTÄNDIG

3.3 Beteiligte Einrichtungen (z.B. Labor, Bildgebung)

Es werden keine weiteren externen Einrichtungen beteiligt.

3.4 Finanzierung

Bei der klinischen Prüfung handelt es sich um ein „Investigator Initiated Trial“ (IIT), unterstützt durch eine Leistung der Firma Actimaris AG.

3.5 Registrierung in einem öffentlich zugänglichen Studienregister

./.

4. Wissenschaftlicher Hintergrund

In der Behandlung von chronischen Wunden ist eine der wenigen gut untersuchten und Evidenz-basierten Maßnahmen die Reinigung der Wunde mit einer Wundspüllösung bei jedem Verbandwechsel. Das Ziel dieser Wundreinigung ist die Entfernung von avitalem Material, Verbandmittelresten und überschüssigem Wundexsudat. Eine weitere wesentliche Aufgabe der Wundreinigung liegt in der effizienten Entfernung von Biofilmen und der darin eingeschlossenen Bakterien, da dieser Biofilm die Wundheilung in hohem Maße behindert und über eine Induktion der lokal inflammatorischen Reaktion die Wundheilung verzögern kann [A,B].

Eine wesentliche Bedeutung in der Wundreinigung hat die Auswahl der Wundspüllösung. Prinzipiell sollen Wundspüllösungen gemäß einschlägiger Leitlinie und Empfehlungen farblos und möglichst steril sein, keine kritischen Substanzen beinhalten oder Fremdstoffe abgeben, keine Schmerzen verursachen und effizient die dekontaminierende Wundreinigung unterstützen. Zur besseren Haltbarkeit und mit dem Ziel, eine bakterielle Verunreinigung zu vermeiden, werden Wundspüllösungen mit konservierenden Substanzen versetzt. Diese Substanzen haben neben konservierenden Eigenschaften nach Herstellerangaben auch die Fähigkeit, beispielsweise über die Zerstörung von Biofilm und pH-Modulation in der Wunde die Wundreinigung und die Reduktion von Mikroorganismen zu unterstützen.

Eine der etablierten konservierenden Substanzen für diesen Einsatzbereich ist neben Polihexanid (PHMB) und Octenidin auch Hypochlorit [C]. Es behindert nicht die Wundheilung [C,D] und hat zusätzlich antientzündliche Eigenschaften [D].

Seit etwa 2-3 Jahren hat sich diese neue Wirkstoffklasse im klinischen Einsatz etabliert. Natriumhypochlorit (NaOCl) ist ein Oxidationsmittel, das Sauerstoff (O) abspaltet bzw. freisetzt. Dieser frei werdende Sauerstoff beeinträchtigt die Zellmembranen von Bakterien, Viren und Pilzen. Die Durchlässigkeit der Zellmembranen wird somit erhöht, können dem osmotischen Druck nicht mehr standhalten und werden inaktiviert. Das erklärt die antimikrobielle und konservierende Eigenschaft dieser Substanzklasse. Nach der Abspaltung des Sauerstoffs vom Natriumhypochlorit reagiert die Substanz zu ihren natürlichen Ausgangsstoffen Wasser und Salz zurück [E]. Aktuelle Konsensdokumente empfehlen Mittel auf Basis von Natriumhypochlorit aufgrund Ihrer Effektivität und Sicherheit. Natriumhypochlorit gilt als ein Mittel der Wahl zum Einsatz an chronischen Wunden unterschiedlicher Entitäten. Dabei ist seine breite Verträglichkeit, auch an kritischen Strukturen, besonders hervorzuheben [C,F].

Natriumhypochlorit wird ebenfalls im eigenen Körper zur Abwehr von Mikroorganismen in Lysosomen produziert und ist ein wichtiger Bestandteil der körpereigenen Immunabwehr im Rahmen der Phagozytose. Die Konzentration an „aktivem Chlor“ ist dabei so niedrig, dass menschliches Gewebe nicht geschädigt wird [E,F]. Für Wundspüllösungen mit Hypochloriten bestehen keinerlei Anwendungseinschränkungen. Allerdings ist aufgrund des Wirkmechanismus keine Remanenz zu erwarten. Der leicht chlorartige Geruch wird von vielen Patienten, insbesondere bei denen mit Wunden mit ausgeprägten Übelgerüchen, als sehr angenehm empfunden [E].

Darüber hinaus werden einerseits zur Verbesserung der Hydrierung einer Wunde, zur Gewährleistung eines optimalen Milieus und zur Erzielung einer verbesserten Selbstreinigung der Wunde (Autolyse) häufig Wundgele eingesetzt. Diese bestehen aus einem Gelbildner, Wasser sowie einem Konservierungsmittel, welches ebenfalls auf der Basis von Hypochlorit

ausgelegt sein kann. Die Verwendung von Wundreinigungslösungen und Wundgelen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes an belegten Wunden ist etabliert und ein gängiger Bestandteil des Standard of Care (SoC) in der Wundbehandlung [G].

5. Projektziele

5.1 Primäre/sekundäre Ziele und/oder Hypothesen

Hypothese: Es gibt keine Unterschiede in der standardisierten lokalthérapeutischen Anwendung beider Wundspüllösungen und Wundgele in chronischen Wunden bezüglich der Reduktion von anhaftenden Oberflächenbelägen. Beide Therapiekonzepte sind in der Lage, gelbliche anhaftende Beläge innerhalb von 4 Wochen um die Hälfte der Fläche zu reduzieren (primärer Zielparameter) [H].

Sekundäre Zielparameter:

Beide Therapiekonzepte sind in der Lage, unangenehme Wundgerüche zu reduzieren [I,J]. Beide Therapiekonzepte sind in der Lage, die mikrobielle Last sowie biofilmartige Auflagerungen zu reduzieren [H,J].

Weiterhin werden beide Therapiekonzepte von den Patienten gut vertragen.

6. Zielgrößen

6.1 Primäre Zielgröße

Oberflächenstruktur der Wunde: Reduktion von gelblich-anhaftenden Belägen

6.2 Sekundäre Zielgröße

Wundgeruch, Verträglichkeit (Schmerz, Brennen, Jucken), Reduktion der Inflammationszeichen, Reduktion der mikrobiellen Last und des klinisch detektierten Biofilmes

7. Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte, Untersucher-verblindete, nicht interventionelle, nicht Placebo-kontrollierte, nationale klinische Vergleichsstudie zur objektiven Darstellung der physikalischen Wundreinigungslösung von Actimaris sensitiv Wundspüllösung und Actimaris Gel sowie Microdacyn Lösung und Microdacyn Gel.

Die Rekrutierung der Patienten für die geplante Studie erfolgt auf den Abteilungen der teilnehmenden Studienzentren sowie in den Wundsprechstunden. Patienten mit chronischen Wunden der Entitäten Ulcus cruris venosum, Ulcus cruris mixtum (Knöchel-Arm-Index $\geq 0,7$) sowie diabetisch-neuropathischen Fußulcera werden in die Studie eingeschlossen.

Nach Einschluss in die Studie (Unterschrift der Einwilligungserklärung) im Anschluss an die Prüfung der Ein-/Ausschlusskriterien, erfolgt eine ausführliche Wunddokumentation und eine standardisierte Wundfotografie.

Nach Randomisierung wird im Rahmen des Verbandwechsels das Prüfprodukt wie folgt eingesetzt:

Nach Entfernung des Verbandes erfolgt die Nassphase nach Gerhard Kammerlander [K]: Auflage von mind. zwei Mull-Kompressen, satt nass getränkt mit Testprodukt (Lösung) und abgedeckt mit mind. einer nicht getränkten Mull-Kompresse, 15 Minuten Applikationsdauer, dann Entfernung der Kompressen und mechanische Wundreinigung mit steriler Mull-Kompressen, angefeuchtet mit dem Prüfprodukt. Nun erfolgt erneut die fotografische Darstellung der Wunde mit Vermessung der Wundflächen und Darstellung der Wundbeläge. Die fotografische Aufnahme der Wunde nach festgelegten Kriterien durchgeführt:

- Aussagekräftige Wundbilder in guter Qualität bzgl. Schärfe und Ausleuchtung mit dem zur Verfügung gestellten Maßstab.
- Eine Bilderreihe, aufgenommen vor gleichem Hintergrund, gleichem Abstand zur Wunde und mit gleichem Blickwinkel auf die Wunde mit dem zur Verfügung gestellten Maßstab, um Veränderungen an der Wunde zu erkennen.
- Wunde nimmt min. 2/3 des Bildes ein
- Kamera: min. 2 MP
- Digitale Bilder: Auflösung mindestens 300 dpi, 600 x 800 Pixel

Die Wahl des Wundverbandes erfolgt nach Entscheidung des behandelnden Arztes (Best Standard of Care). Die Wunde wird im Rahmen der Umsetzung des Therapiekonzeptes mit dem konsekutiven Wundgel (Actimaris Gel bzw. Microdacyn Gel) bedeckt und mit einem Hydrofaserverband abgedeckt. Die weitere Versorgung erfolgt nach dem SoC der behandelnden Zentren. Kausale Therapiemaßnahmen zur Behandlung der wundspezifischen Grunderkrankung werden lege artis durchgeführt und sind durch das Studienprozedere nicht beeinflusst. Der Beobachtungszeitraum beträgt 4 Wochen, so dass die Wunden alle 7 Tage nach dem oben dargestellten Prozedere dokumentiert werden. Über einen ausführlichen Überleitungsbericht und Schulung der relevanten Pflegepersonen und Mitgabe der Testprodukte wird die kontinuierliche Anwendung der Testprodukte auch im ambulanten Bereich gewährleistet. Geprüft wird die Anwendung eines Medizinproduktes der Klasse II im Rahmen der üblichen zertifizierten Zweckbestimmung und ohne zusätzliche invasive oder andere belastende Untersuchungen. Es handelt sich daher um eine klinische Prüfung nach § 40 (5) MPG.

8. Studienpopulation

Einschlusskriterien:

- Ulcus cruris venosum
- Ulcus cruris mixtum: KADI (Knöchel-Arm-Index $\geq 0,7$)
- Diabetisch-neuropathisches Fußulcus (Wagner-Armstrong 1A bis 3A)
- wenn sie schwach bis stark exsudierend und
- oberflächlich bis max. 2 cm tief sind
- Wundfläche min. 1 cm²

- Wundfläche muss mit 1 Foto erfasst werden können
- Wundalter mind. 8 Wochen
- Kausale Ursache diagnostiziert und (an-) therapiert
- Mindestens 50 % der Wundfläche weisen in der klinischen Beurteilung gelbliche anhaftende Beläge auf
- Wunden zeigen in der klinischen Beurteilung zumindest einen leichten Geruch („slight odour“ gemäß Odour Assessment Scoring Tool bzw. „Geruch 1“ gem. AVLON-Skala)
- Falls therapeutisch notwendig erfolgt vor Studieneinschluss ein Debridement

Ausschlusskriterien:

- Reine pAVK-bedingte Ulceration
- Rein lymphologische Entitäten
- Akute Wunden
- Chronische Wunden mit Zeichen einer Infektion
- Alter <18, > 85
- Allergie gegen eine oder mehrere der eingesetzten Substanzen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Unfähigkeit, adäquat an der Studie teilzunehmen

Es sollen bis zu 100 Patienten (50 Patienten pro Arm) mit chronischen Wunden der folgenden Entitäten:

- Ulcus cruris venosum
- Ulcus cruris mixtum: KADI (Knöchel-Arm-Index $\geq 0,7$)
- Diabetisch-neuropathisches Fußulcus

in die Studie eingeschlossen werden.

Die Rekrutierung der Patienten für die geplante Studie erfolgt auf den Stationen der teilnehmenden Studienzentren sowie in den Wundsprechstunden.

Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, werden über die Studie informiert und um Teilnahme gebeten. Der Einschluss in die Studie erfolgt nach ausführlicher Information des Patienten und dessen erklärter Zustimmung zur Teilnahme an der Studie (Unterschrift Patienteninformation und Aufklärung).

9. Studienablauf

9.1 Verfahren zur Aufklärung und Einholung der Einwilligung

Der Einschluss in die Studie erfolgt nach ausführlicher Information des Patienten durch den Prüfarzt und dessen erklärter Zustimmung zur Teilnahme an der Studie (Unterschrift Patienteninformation und Aufklärung).

9.2 Studienbedingte Maßnahmen

Die studienbedingten Handlungen beschränken sich auf eine umfassende ärztliche Untersuchung vor Studieneinschluss, die standardisierte Wundreinigung mit den Testprodukten je nach Randomisierung. Die Nassphase (nach Kammerlander) ist eine

anerkannte, etablierte und dem Stand des Wissens entsprechende Möglichkeit der Wundreinigung. Sie ist besonders schonend und schmerzarm.

Procedere: Auflegen von mit dem Testprodukt getränkten sterilen Kompressen auf die Wundfläche und nähere Wundumgebung, nach 15 Minuten Einwirkzeit Entfernung des Nassverbandes und Reinigung der Wunde mit einer sterilen Kompresse, welche mit dem Testprodukt befeuchtet wurde.

Da es sich um ein etabliertes und besonders schonendes Verfahren der Wundreinigung handelt, sind durch diese Handlungen keine negativen Auswirkungen zu erwarten. Die Wundspüllösungen sind ebenfalls in der Praxis etablierte, zertifizierte Medizinprodukte, deren Anwendung in der Regel keine Schmerzen oder andere negative Effekte zur Folge hat.

Die Applikation eines Wundgeles entspricht gleichfalls der etablierten klinischen Praxis und dient zur Rückfeuchtung der Wunde und Verbesserung der autolytischen Reinigung. Auch hiervon sind keinerlei negative Effekte zu erwarten. Es erfolgt der Einsatz zertifizierter Medizinprodukte ausschließlich im Rahmen ihrer Zweckbestimmung.

Weitere projektbedingte Handlungen bestehen in der Dokumentation von Routinedaten zur Grunderkrankung, zu Alter und Geschlecht und zum Wundstatus sowie in der Anfertigung standardisierter Aufnahmen des Wundzustandes.

9.3 Erfassung der Zielgrößen

Die Erfassung der Zielgrößen erfolgt gemäß der folgenden Parameter:

- Exsudationsgrad
- Wundgröße
- Wundtiefe
- Geschätzter prozentualer Anteil an gelblichen anhaftenden Belägen
- Photodokumentation vor Wundreinigung
- Geruch
- Inflammationszeichen
- Biofilm
- Nassphase
- Wundreinigung
- Photodokumentation nach Wundreinigung

9.4 Zeitlicher Ablauf

Eine Studienteilnahme ist mit insgesamt 5 Besuchen am Studienzentrum verbunden.

Visite 0, Tag 0:

- Aufklärung und Einwilligung
- Umfassende ärztliche Untersuchung (Ausschluss einer Schwangerschaft durch Abfrage des Prüfarztes)
- Erfassung Wundart/Wundalter
- Entfernung Wundverband, Ermittlung Exsudationsgrad, Wundgröße, Wundtiefe, Geschätzter prozentualer Anteil an gelblichen anhaftenden Belägen
- Übersichtsaufnahme der Wunde

- Photodokumentation vor Wundreinigung
- Geruch
- Inflammationszeichen
- Biofilm
- Nassphase
- Wundreinigung
- Photodokumentation nach Wundreinigung

Visite 1, Tag 7:

- Entfernung Wundverband, Ermittlung Exsudationsgrad, Wundgröße, Wundtiefe, Geschätzter prozentualer Anteil an gelblichen anhaftenden Belägen
- Übersichtsaufnahme der Wunde
- Photodokumentation vor Wundreinigung
- Geruch
- Inflammationszeichen
- Biofilm
- Nassphase
- Wundreinigung
- Photodokumentation nach Wundreinigung

Visite 2, Tag 14:

- Entfernung Wundverband, Ermittlung Exsudationsgrad, Wundgröße, Wundtiefe, Geschätzter prozentualer Anteil an gelblichen anhaftenden Belägen
- Übersichtsaufnahme der Wunde
- Photodokumentation vor Wundreinigung
- Geruch
- Inflammationszeichen
- Biofilm
- Nassphase
- Wundreinigung
- Photodokumentation nach Wundreinigung

Visite 3, Tag 21:

- Entfernung Wundverband, Ermittlung Exsudationsgrad, Wundgröße, Wundtiefe, Geschätzter prozentualer Anteil an gelblichen anhaftenden Belägen
- Übersichtsaufnahme der Wunde
- Photodokumentation vor Wundreinigung
- Geruch
- Inflammationszeichen
- Biofilm
- Nassphase
- Wundreinigung
- Photodokumentation nach Wundreinigung

Visite 4, Tag 28 (Abschlussvisite):

- Entfernung Wundverband, Ermittlung Exsudationsgrad, Wundgröße, Wundtiefe, Geschätzter prozentualer Anteil an gelblichen anhaftenden Belägen
- Übersichtsaufnahme der Wunde
- Photodokumentation vor Wundreinigung
- Geruch
- Inflammationszeichen
- Biofilm
- Nassphase
- Wundreinigung
- Photodokumentation nach Wundreinigung

Die Gesamtstudiendauer pro Patient beträgt 4 Wochen.

10. Risiko-Nutzen Abwägung

10.1 Mit der Studienteilnahme verbundener individueller Nutzen

Im Rahmen der Teilnahme an der Studie erhält der Patient eine uneingeschränkte und dem Stand des medizinischen Wissens vollständig entsprechende kausal wundspezifische und lokale Behandlung. Mit der Teilnahme wird in einem direkten Vergleich zu einer systematischen Datensammlung bezüglich Effektivität und Verträglichkeit entsprechender Produkte zur Wundspülung und Wundreinigung (Lösungen und Gele) beigetragen.

10.2 Mit der Studienteilnahme verbundene Belastungen und Risiken

Da es sich um ein etabliertes und besonders schonendes Verfahren der Wundreinigung handelt, sind durch diese Handlungen keine Belastungen zu erwarten. Aufgrund der Anwendung der Studienprodukte im Rahmen ihrer zertifizierten Zweckbestimmung sind keine besonderen Risiken mit der Studienteilnahme verbunden.

10.3 Abbruchkriterien

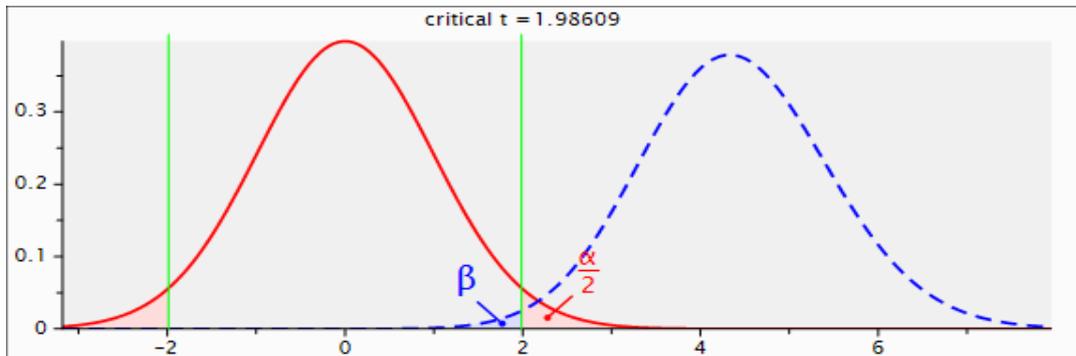
Abbruchkriterien für den einzelnen Patienten hinsichtlich der Studienteilnahme sind der Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten, eine Verschlechterung der Wundsituation und/oder unerwartete invasive Maßnahmen im Wundbereich.

10.4 Statement zur ärztlichen Vertretbarkeit

Da alle teilnehmenden Patienten eine uneingeschränkte und dem Stand des medizinischen Wissens vollständig entsprechende kausal wundspezifische und lokale Behandlung erhalten und keine negativen Auswirkungen zu erwarten sind sowie die Untersuchungsprodukte in der Praxis etablierte, zertifizierte Medizinprodukte darstellen, welche im Rahmen ihrer

Zweckbestimmung verwendet werden, ist die Vertretbarkeit uneingeschränkt gegeben. Es werden keine invasiven oder belastenden oder auch nur zusätzlich aufwendige Prozeduren notwendig.

11. Biometrie



t tests - Means: Difference between two independent means (two groups)

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input:	Tail(s)	=	Two
	Effect size d	=	0.9
	α err prob	=	0.05
	Power (1- β err prob)	=	0.9900259
	Allocation ratio N2/N1	=	1
Output:	Noncentrality parameter δ	=	4.3629119
	Critical t	=	1.9860863

In Anlehnung an die Studiencharakteristik als Aequivalenzstudie wird mit einer Gesamtzahl von 100 Patienten gerechnet.

Als deskriptive Verfahren werden angewendet: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Häufigkeiten, Prozentwerte sowie verschiedene Formen der graphischen Darstellung (Histogramme, Balkendiagramme, Kreuztabellen).

Intervallinklusionstest: 50 % Reduktion Beläge in 4 Wochen, akzeptable Abweichung 10 %.

12. Datenmanagement und Datenschutz

12.1 Pseudonymisierung

Jeder Patient wird über eine fortlaufende zweistellige Nummer codiert. Die Codes werden in einer Schlüsselliste mit den Patientendaten kombiniert. Die Schlüsselliste ist nur dem Studienleiter zugänglich. Alle weiteren Studienunterlagen enthalten ausschließlich die Zuordnungs-codes.

Alle Studienunterlagen werden in einem verschließbaren Schrank verwahrt, der nur für die ausführenden Personen der Studiendurchführung zugänglich ist.

12.2 Speicherung und Übermittlung

Die Studiendaten werden per EDV (Datenbanken ACCESS, EXCEL und SPSS) pseudonymisiert gespeichert, d.h. persönliche Daten der Patienten (Name, Geburtstag etc.) werden nicht abgespeichert, sondern es wird nur die Zählnummer (Codierung) des Patienten erfasst. Eine Weitergabe oder Übermittlung der Daten an Dritte erfolgt nicht. Die Unterlagen zur Studie werden in einem separaten abschließbaren Schrank des Studienleiters aufbewahrt.

12.3 Information Hausarzt/behandelnder Arzt (Schweigepflichtentbindung)

Über eine ausführliche Überleitungsdokumentation und den Arztbrief werden sowohl der Hausarzt/behandelnde Arzt als auch der aktive Pflegedienst über die Studie sowie über die Studienprozesse informiert.

13. Probanden Versicherung

Da es sich um eine klinische Studie gemäß § 40 (5) MPG handelt, wird keine Versicherung benötigt.

14. Publikationsregeln

Die Ergebnisse der klinischen Prüfung werden für medizinische und wissenschaftliche Zwecke veröffentlicht. Alle Manuskripte, Abstracts, und andere Präsentationen werden vor der Veröffentlichung von Herrn Dr. Eberlein geprüft und freigegeben. Die Prüfarzte sind nicht berechtigt, ihre eigenen Daten zu veröffentlichen, bevor seitens des PI angezeigt wird, dass alle zentralen Publikationen abgeschlossen und angenommen sind. Es wird erwartet, dass zumindest eine Publikation der Studienergebnisse in einen Fachjournal veröffentlicht wird.

15. Unterschriften

„Vergleichende Untersuchung zweier Lokaltherapie-Konzepte“

Name: Dr. med. Thomas Eberlein

Titel: *Dermatologe/Venerologe - Allergologe
Fachexperte für die Zertifizierung von QM-Systemen
Autorisierter Sachverständiger des TÜV Austria*

Datum: 20.08.2020

Unterschrift

Name (Prüfer):

Titel:

Datum:

Unterschrift

16. Literatur

- A Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284(5418): 1318–22
- B James GA, Swogger E, Wolcott R et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008; 16(1):37–44
- C Kramer A, Dissemond J, Kim S, et al. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(1):28-58.
- D Armstrong DG, Bohn G, Glat P, et al. Expert Recommendations for the Use of Hypochlorous Solution: Science and Clinical Application. *Ostomy Wound Manage*. 2015;61(5): 2- 9.
- E Kramer A. Wundantiseptik. *ARS MEDICI*. 2016 (9): 419-426
- F Tata MD, Kwan KC, Abdul-Razak MR, et al. Adjunctive use of superoxidized solution in chest wall necrotizing soft tissue infection. *Ann Thor Surg* 2009; 87: 1613–1614.
- G Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC. Current wound healing procedures and potential care. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015;48:651-662.
doi:10.1016/j.msec.2014.12.068
- H Gethin G, Cowman S, Kolbach DN. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 14;(9):CD008599. doi: 10.1002/14651858.CD008599.pub2. Debridement for venous leg ulcers.
- I Haughton W, Young T. Common problems in wound care: malodorous wounds. *Br J Nurs*. 1995 Sep 14-27;4(16):959-60, 962-3.
- J Percival SL, Vuotto C, Donelli G, Lipsky BA. Biofilms and Wounds: An Identification Algorithm and Potential Treatment Options. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(7):389-397. doi:10.1089/wound.2014.0574
- K Kammerlander G, Andriessen A, Asmussen P, et al. The role of the wet to dry phase of cleansing in preparing the chronic wound bed for dressing application. *J Wound Care* 2005; 14(8); 349-52.