

PROMOGRAN® &  
PROMOGRAN  
PRISMA®

# Einfach erklärt



Band 1 | Ausgabe 3 | Mai 2010 [www.woundsinternational.com](http://www.woundsinternational.com)

## Einleitung

Dieser Artikel beschreibt detailliert die Zusammensetzung, den Wirkmechanismus, die Evidenzbasis und die praktische Anwendung einer Generation fortschrittlicher topischer Wundauflagen, die Kollagen und oxidierte regenerierte Cellulose enthalten. Diese Produkte wurden mit dem Ziel entwickelt, den Wundzustand von nicht heilend in heilend zu versetzen. Es ist wichtig, dass die Anwender wissen, wie und wann diese Produkte eingesetzt werden, um ein wirksames und effektives Wundmanagement zu erreichen.

*Autoren: Cullen B, Ivins N.*

*Vollständige Angaben zu den Autoren siehe Seite 5.*

## Was ist PROMOGRAN®?

Die proteasemodulierende Matrix von PROMOGRAN® ist eine moderne topische Behandlungsmöglichkeit für chronische Wunden, mit dem Potenzial, das Wundmilieu in einer positiven Weise zu verändern und damit die Heilung zu beschleunigen. Dies hilft den Behandlungserfolg von Patienten mit stagnierenden oder schwer heilenden Wunden zu verbessern<sup>1-3</sup>.

PROMOGRAN® ist eine absorbierende, offenporige, sterile, gefriergetrocknete Matrix, die zu 55 % aus Kollagen und zu 45 % aus oxidiertem regenerierter Cellulose (ORC) besteht. Beides sind natürliche Materialien, die nach dem Auftragen auf die Wunde schnell abgebaut oder resorbiert werden.

Kommt die Kollagen-/ORC-Matrix in der Wunde in Kontakt mit Flüssigkeit/Exsudat, absorbiert es die Flüssigkeit und bildet ein weiches Gel. Dies ermöglicht der Wundauflage sich der Form der Wunde anzupassen und auf der gesamten Wundfläche aufzuliegen. Physikalisch bindet sich das Gel an schädliche Proteasen und inaktiviert auf diese Weise sowohl die in der Wunde vorkommenden Matrixmetalloproteasen (MMP) als auch Elastasen. Außerdem bindet es sich an natürlich vorkommende Wachstumsfaktoren und verhindert deren Abbau durch schädliche Proteasen. Beim langsamen Abbau der Matrix, wird die aktive Form der Wachstumsfaktoren erneut in die Wunde abgegeben, während die schädlichen Proteasen weiterhin inaktiv bleiben<sup>4</sup>.

## Was ist PROMOGRAN PRISMA®?

PROMOGRAN PRISMA® wundaushleichende Matrix ist eine Variante von PROMOGRAN®, die Silber enthält. Silber schützt vor Bakterien und unterstützt dadurch das Fortschreiten des Heilungsprozesses. Auch wenn die Theorie der Kombination dieser Materialien sehr einfach ist, so war es in der Praxis äußerst schwierig, die optimale Konzentration an Silber zu erreichen, um eine negative Wirkung auf das Zellwachstum zu vermeiden. Untersuchungen im Labor zeigten, dass zu einer optimalen Rezeptur die Herstellung einer 1-prozentigen Silber-ORC-Verbindung gehört. PROMOGRAN PRISMA® enthält im Vergleich zu PROMOGRAN® außerdem

eine größere Menge Kollagen und ORC in der Wundauflage. Damit wird die Gesamtdichte des Produkts gesteigert und damit die Zeit für die Resorption von Kollagen und ORC in der Wunde verlängert. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Menge an Wundexsudat bei einer stark kontaminierten Wunde ebenfalls erhöht ist.

## Wie werden die beiden Produkte hergestellt?

Beide Produkte werden durch die Produktion medizinischen Kollagens und oxidiertem regenerierter Cellulose in einer flüssigen Suspension hergestellt. Bei PROMOGRAN PRISMA® werden bei diesem Schritt Silber-ORC Fasern hinzugegeben. Danach wird die Suspension eingefroren und unter Vakuum gesetzt. In diesem gefrorenen Zustand liegt Wasser in der Rezeptur in Form von Eiskristallen vor, die unter dem hohen Vakuum sublimieren (sich unmittelbar von einem Feststoff in ein Gas verwandeln). Auf diese Weise wird das Wasser allmählich aus dem gefrorenen Material entfernt. Wenn dies vollständig erfolgt ist, bleibt das restliche Kollagen/ORC als 3-D-Struktur zurück. Erst dieser Dehydrationsprozess (auch bekannt als Lyophilisation oder Gefriertrocknung) ermöglicht den Erhalt der strukturellen Eigenschaften dieser natürlichen Materialien und wird in vielen Bereichen der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung hochgradig stabiler Arzneimittelrezepturen verwendet.

Die Produkte werden als ein Bogen mit einer Dicke von etwa 3 mm hergestellt, der in hexagonale Stücke geschnitten wird. Im Allgemeinen haben Wunden eine mehr runde Form, aber die Herstellung einer runden Wundauflage führt zu einer großen Menge Abfall während des Produktionsprozesses. Aus diesem Grund erhielt das Produkt eine hexagonale Form, die ein sich wiederholendes Muster ermöglicht, das den Verlust minimiert, und jedes Teil so weit als möglich an die runde Form anpasst.

## Welche Rolle spielt Kollagen?

Der Name „Kollagen“ ist vom griechischen Wort „kolla“ abgeleitet und bedeutet Klebstoff. Auch wenn Kollagen bereits im Jahre 50 v. Chr. den Römern bekannt war, so wurde seine Struktur doch erst 1955 eindeutig definiert<sup>5</sup>. Erst in den siebziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde entdeckt, dass Kollagen eine Familie von Proteinen mit mindestens 28 Mitgliedern formt<sup>6</sup>.

Heute wird Kollagen als wichtiges strukturelles Protein anerkannt, das bei allen Tieren vorkommt und zur Unterstützung und Verbindung von Körpergewebe und inneren Organen dient. Kollagen ist eines der am häufigsten im menschlichen Körper vorkommenden Proteine und macht bis zu 25 % der Gesamtproteine aus. Außerdem ist Kollagen ein wichtiger Bestandteil der Haut, der Knochen, Bänder, Muskeln und Knorpel<sup>7</sup>. Kollagen ist ein überaus wichtiges Protein mit einer Reihe einzigartiger physikalischer und biologischer Eigenschaften, die für die Funktionsfähigkeit von wesentlicher Bedeutung sind. Kollagen verfügt über eine hohe Zugfestigkeit und spielt eine wichtige Rolle bei der Gewebeheilung (Kästchen 1). Kollagen wird intensiv in vielen medizinischen Fachgebieten, einschließlich der Wundheilung, Hämostase, als Nahtmaterial, für künstliche Herzklappen und Arterien, zur Hernienkorrektur und der Weichgewebe-Vermehrung eingesetzt. Am häufigsten wird Kollagen Typ 1 verwendet, das aus der Haut (Tierhaut) oder aus Bändern isoliert werden kann.

PROMOGRAN® &  
PROMOGRAN  
PRISMA®

# Einfach erklärt



### Kästchen 1 Die Rolle von Kollagen bei der Wundheilung

- Hilft Blutungen zu stoppen (hämostatische Eigenschaft)
- Führt zu einer niedrigen entzündlichen und antigenen Therapieantwort, die keine unerwünschte Nebenwirkung verursacht (auch wenn verschiedene Kollagentypen angewendet werden)<sup>8,9</sup>
- Unterstützt die Ablagerung neuen Kollagens und reduziert die Wundkontraktion<sup>10</sup>
- Kollagenfragmente (Peptide, die sich durch den Abbau der Wundaufgabe bilden)<sup>11</sup> können Zellen in den Wundbereich ziehen (Chemotaxis) und das Zellwachstum anregen (Zellproliferation)<sup>12</sup>
- Kollagenpeptide werden zu Aminosäuren abgebaut, die von den Zellen als Unterstützung zur Bildung neuer Proteine verwendet werden können
- Reduziert die Aktivität von MMP, ein Effekt der die Kontrolle der proteolytischen Milieus in einer chronischen Wunde unterstützt<sup>13</sup>

## Welche Rolle spielt ORC?

Cellulose ist ein natürlich vorkommendes Biomaterial, das in den meisten Pflanzen vorkommt und ungefähr ein Drittel des gesamten Pflanzenmaterials ausmacht. Damit ist es das am häufigsten auf der Erde vorkommende Biomaterial. In seiner natürlichen Form kann es vom Menschen nicht verdaut oder abgebaut werden und hat deshalb nur eine begrenzte Anwendungsmöglichkeit. Sobald es jedoch durch Oxidation chemisch verändert wurde, baut der Körper das Material schnell ab und absorbiert es<sup>14</sup>. Der regenerative Prozess produziert Fasern mit einheitlichem Durchmesser, die in reproduzierbarer Weise oxidieren. Dadurch entsteht ein Material mit gleichbleibenden physikalischen und chemischen Eigenschaften. ORC wird seit mehr als 50 Jahren klinisch eingesetzt und ist im allgemeinen bekannt als das bei Hämostatika verwendete Biomaterial<sup>15</sup>.

Chemisch gehören sowohl Cellulose als auch ORC zur Klasse der Polysaccharide, aneinandergeschlossene Zuckermoleküle, die ein Polymer bilden. ORC besteht hauptsächlich aus Glukose und Glukuronsäure. Absorbieren ORC-Fasern Flüssigkeit, wie zum Beispiel eine Kochsalzlösung oder Wundexsudat, schwellen sie an, bilden ein Gel und zerfallen in ihre Grundsubstanzen (Zucker), die vollständig absorbiert werden können<sup>16,17</sup>.

Mit Abbau von ORC wird Glukuronsäure freigesetzt, die eine pH-senkende Wirkung hat. Man vermutet, dass ein niedriger pH-Wert das bakterielle Wachstum hemmt und damit die Kontrolle des Bakterienwachstums unterstützt<sup>18</sup>. *In vitro* Studien haben nachgewiesen, dass ORC neben seinen hämostatischen und bakteriziden Eigenschaften auch die Zellmigration und das Zellwachstum anregen<sup>19,20</sup>. Außerdem konnte durch Studien belegt werden, dass ORC die Fähigkeit besitzt, den Proteasespiegel zu senken, insbesondere der humanen neutrophilen Elastase und der MMPs, sowie freie Radikale einzufangen und überzählige Metallionen zu binden<sup>20,21</sup>.

## Wie wirken diese Wundaufgaben?

Chronische Wunden enthalten nachweislich erhöhte Spiegel entzündlicher Zytokine, freier Radikale und Proteasen. Dadurch bildet sich ein schädliches Wundmilieu, das sich auf den Heilungsprozess extrem nachteilig auswirkt<sup>22-24</sup>. Die Wunde verbleibt deshalb in ihrem chronischen Zustand, da weitere Gewebeschäden entstehen und die wichtigsten funktionalen Moleküle abgebaut werden. Dazu gehören die Wachstumsfaktoren, die für die Stimulation des Zellwachstums und der Produktion von neuem Gewebe benötigt werden<sup>25,26</sup>. Das Vorhandensein von Bakterien verschlimmert dieses Problem, verstärkt das bereits schädliche Wundmilieu und erhöht damit die entzündliche Reaktion, durch den erhöhten Spiegel an bakteriellen Proteasen (Abbildung 1)<sup>27,28</sup>.

Diese zugrunde liegenden biochemischen Vorgänge müssen vorrangig korrigiert werden, um den Heilungsprozess zu initiieren. PROMOGRAN® und PROMOGRAN PRISMA® können zur Veränderung des Wundmilieus eingesetzt werden, da diese Produkte schädliche Faktoren, wie Proteasen, freie Radikale und ein Überschuss an Metallionen reduzieren und gleichzeitig positive Faktoren, wie Matrixproteine und Wachstumsfaktoren erhalten können. Dies steigert insgesamt die Bildung von neuem Gewebe und fördert den Heilungsprozess (Kästchen 2)<sup>19,20,29-31</sup>.

### Die Wirkung auf Proteasen

Viele Studien haben gezeigt, dass die Werte sowohl von MMPs als auch von Serinproteasen in chronischen Wunden erhöht sind. Insbesondere

### Kästchen 2 Die Rolle von Kollagen/ORC bei der Wundheilung

- Reduziert die Proteaseaktivität, sowohl von MMPs als auch der humanen neutrophilen Elastase
- Senkt Entzündungen (fängt freie Radikale ein und bindet Metallionen)
- Kontrolliert die bakterielle Kontamination
- Schützt Wachstumsfaktoren vor dem Abbau
- Stimuliert das Zellwachstum und die Zellinfiltration in die Wunde

MMP-8 und 9 sowie die humanen neutrophilen Elastasen, die alle von entzündlichen Proteasen abstammen, gehören nachweislich zu den am häufigsten vorkommenden Proteasen in einem chronischen Wundmilieu<sup>29,32,33</sup>.

Veröffentlichte Studien belegten, dass Kollagen/ORC sowohl die Aktivität von MMP als auch von Serinproteasen reduzieren und insbesondere gegen MMP-8, MMP-9 und Elastase wirken<sup>29</sup>. Außerdem zeigt die Kombination von Kollagen und ORC mehr Wirkung bei der Reduzierung des Proteasespiegels als der Einsatz nur einer der beiden Bestandteile<sup>34</sup>. Diese Reduzierung der Proteaseaktivität tritt schnell ein und ist nachhaltig, selbst dann, wenn das Material abgebaut wird.

*In vitro*- und klinische Studien<sup>29,31-35</sup> haben belegt, dass der Spiegel an entzündlichen Zytokinen und Proteasen in Anwesenheit von Kollagen/ORC reduziert ist. Die Fähigkeit von Kollagen/ORC, freie Radikale ein Endprodukt der Entzündung, einzufangen und Endotoxine sowie überzählige Metallionen, wie Eisen und Zink, die eine weitere Entzündung auslösen können, zu binden, unterstützt indirekt die günstige Wirkung auf den Entzündungsprozess<sup>20</sup>.

Abbildung 1 chronisches Wundmilieu



## Wirkung auf die Gesamtkeimzahl

Kollagen/ORC kann durch seine Fähigkeit, den pH-Wert zu senken, ein Effekt der ORC-Komponente<sup>36</sup>, dazu beitragen die Bakterienkeimzahl zu kontrollieren. Die Zugabe von Silber-ORC zur Rezeptur ist nachweislich nicht-zytotoxisch und kann eine Reduzierung der Anzahl an Pathogenen in der Wunde fördern, unabhängig von der bakteriellen Gesamtkeimzahl<sup>37</sup>.

## Über welche Evidenzbasis verfügt PROMOGRAN® bzw. PROMOGRAN PRISMA®?

Kollagen/ORC-Wundauflagen wurden in mehreren randomisierten kontrollierten klinischen Studien zur Messung ihrer Wirkung bei diabetischen Fußulcera, Druckgeschwüren und venösen Beinulcera untersucht<sup>2,3,38-41</sup>. Zusätzlich zu den veröffentlichten Studien gab es viele Fallstudien, die den vorteilhaften Effekt dieser Wundauflagen auf verschiedenartige Wunden beschreiben<sup>42-45</sup>.

Auch wenn diese Studien die klinische Wirksamkeit von PROMOGRAN® und PROMOGRAN PRISMA® belegen, behandeln sie jedoch nicht die interaktive

Natur dieser Matrizen. Allerdings haben mehrere Prüfarzte klinische Forschungsstudien durchgeführt, um den Mechanismus zu untersuchen, inwieweit Kollagen/ORC das Wundmilieu verändern kann<sup>30,31,35</sup>.

Zum Beispiel haben Lobmann *et al* 33 Patienten mit PROMOGRAN® im Vergleich zu einer Kontroll-Wundauflage über acht Tage behandelt und zu drei verschiedenen Zeitpunkten Gewebeproben entnommen, um die Proteasespiegel zu messen<sup>31</sup>. Sie kamen zu dem Schluss, dass die mit PROMOGRAN® behandelten Wunden nachweislich eine größere Reduzierung der Wundgröße im Vergleich zur Kontroll-Wundauflage aufwiesen (16 % im Vergleich zu 1,65 %). Biochemisch haben Lobmann *et al* herausgefunden, dass mit PROMOGRAN® behandelte Wunden eine Reduzierung des MMP-9:MMP-2-Verhältnis aufwiesen. Weitere Auswertungen belegten, dass diese Reduzierung der Proteasespiegel nicht einer Veränderung der MMP-Produktion zuzuschreiben war, sondern wahrscheinlich der Bindung der MMPs an die Matrix.

Eine Studie belegte, dass der Spiegel an MMPs und neutrophilen Elastasen in der Wundflüssigkeit bei den mit Kollagen-/ORC-Wundauflagen

**Tabelle 1 Zusammenfassung der veröffentlichten Evidenz zu PROMOGRAN®**

Studienreferenz	Therapie	Design	Auswahlkriterien	Klinischer Behandlungserfolg
Veves A, et al. <i>Arch Surg</i> 2002; 137(7): 822-7 <sup>3</sup>	PROMOGRAN® im Vergleich zur Standardbehandlung (mit Kochsalzlösung angefeuchtete Gaze) über 12 Wochen	Randomisierte, prospektive, kontrollierte, multizentrische klinische Studie, n = 276	Diabetische Fußulcera	Bei einer Behandlung mit PROMOGRAN® heilten mehr Wunden vollständig insbesondere Wunden mit einer Dauer < 6 Monate (45 % im Vergleich zu 33 %, p = 0,056)
Vin F, et al. <i>J Wound Care</i> 2002; 11(9): 335-41 <sup>2</sup>	PROMOGRAN® + Kompression im Vergleich zu einer nicht-haftenden Wundauflage + Kompression über 12 Wochen	Randomisierte, prospektive, kontrollierte, multizentrische klinische Studie, n = 73	Venöse Beinulcera	PROMOGRAN® beschleunigte den Heilungsprozess bei venösen Beinulcera, wobei 20 % mehr Wunden heilten oder sich verbesserten (p = 0,0797). Eine signifikante Reduzierung der Wundfläche wurde mit PROMOGRAN® im Vergleich zu einer nicht-haftenden Wundauflage und einer Kompression allein erzielt (p < 0,0001)
Nisi G, et al. <i>Chir Ital</i> 2005; 57(4): 465-8 <sup>38</sup>	PROMOGRAN® im Vergleich zur feuchten Wundheilung	Randomisierte, prospektive, kontrollierte klinische Studie, n = 80	Druckgeschwüre	Innerhalb einer kürzeren Heilungszeit heilten mehr Wunden mit PROMOGRAN® (90 % im Vergleich zu 70 %) und die Behandlung erwies sich als kosteneffektiver als die der Kontrollgruppe
Wollina U, et al. <i>Int J Low Extrem Wounds</i> 2005; 4(4): 214-24 <sup>40</sup>	PROMOGRAN® im Vergleich zur feuchten Wundheilung über 2 Wochen	Randomisierte, prospektive, kontrollierte klinische Studie, n = 30 im Vergleich zu n = 10	Venöse Beinulcera	Mit PROMOGRAN® behandelte Wunden zeigten bereits 1 Woche nach der Behandlung eine signifikante Verbesserung des qualitativen Heilungsprozesses und des Schmerzgrads. Eine signifikante Reduzierung der Geschwürfläche wurde bereits 2 Wochen nach der Behandlung beobachtet (p < 0,05). Die Studie zeigte unter der Therapie mit PROMOGRAN® eine verbesserte Mikrozirkulation
Lobmann R, et al. <i>J Diabetes Complications</i> 2006; 20(5): 329-35 <sup>31</sup>	PROMOGRAN® im Vergleich zur Kontrollbehandlung: Beobachtung über 8 Tage	Klinisches Forschungsprojekt (randomisierte klinische Studie) zur Messung der Biochemie des Heilungsprozesses und der Wunde, n = 18 im Vergleich zu n = 15	Diabetische Fußulcera	Klinische Daten belegen eine Reduzierung der Wundgröße nach 8 Tagen (16 % im Vergleich zu 1,65 %). Biochemische Daten belegen eine signifikante Reduzierung des MMP-9:TIMP2-Verhältnisses und keine Veränderung der mRNA-Expression
Lázaro-Martinez JL, et al. <i>Circ Esp</i> 2007; 82(1): 27-31 <sup>39</sup>	PROMOGRAN® im Vergleich zur feuchten Wundheilung über 6 Wochen	Randomisierte, prospektive, kontrollierte klinische Studie, n = 40	Diabetische Fußulcera	Unter PROMOGRAN® heilten signifikant mehr Wunden vollständig (63 % im Vergleich zu 15 %; p < 0,03). Die mittlere Zeit bis zur Heilung betrug 23,3 +/- 9,9 im Vergleich zu 40,6 +/- 1,15 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe (p < 0,01)
Kakagia DD, et al. <i>J Diabetes complications</i> 2007; 21(6): 387-91 <sup>41</sup>	PROMOGRAN® im Vergleich zu autologen Wachstumsfaktoren im Vergleich zur Kombination (PROMOGRAN® + autologe Wachstumsfaktoren)	Randomisierte, prospektive klinische Studie, 3 Gruppen, n = 51 (17 Patienten / Gruppe)	Diabetische Fußulcera	PROMOGRAN® war bei einer Reduzierung der Geschwürgröße wirksamer als autologe Wachstumsfaktoren. Allerdings war die Kombination signifikant besser, als jede einzelne Komponente der anderen Gruppen (p < 0,001)
Smeets R, et al. <i>Int Wound J</i> 2008, 5: 195-203 <sup>30</sup>	PROMOGRAN® + Hydrokolloid im Vergleich zur Kontrollgruppe (nur Hydrokolloid-Wundauflage) über 12 Wochen	Klinische Untersuchung zur Messung des Effekts auf die Proteasen (randomisierte klinische Studie), n = 17 im Vergleich zu n = 10	Venöse Beinulcera	Mit PROMOGRAN® behandelte Wunden wiesen eine signifikante Reduzierung der Elastase und Gelatinase im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (p < 0,05)

# PRODUKTE FÜR DIE PRAXIS

behandelten Wunden niedriger war und dass diese Wunden aus diesem Grund innerhalb von 6–12 Wochen heilten<sup>35</sup>. Dieses Ergebnis wurde in einer größeren Studie von Smeets et al bestätigt, in der über eine signifikante Reduzierung mehrerer wichtiger Proteasen, einschließlich Gelatinase, Elastase und Plasmin berichtet wurde, die eintrat, sobald Wunden mit PROMOGRAN® im Vergleich zu einer Kontroll-Wundauflage behandelt wurden. Dieser biochemische Effekt wurde mit einer Reduzierung der Wundgröße assoziiert<sup>30</sup>.

Eine Vielzahl von randomisierten klinischen Studien mit PROMOGRAN PRISMA® sind noch nicht abgeschlossen, sie deuten jedoch eine verbesserte Wundheilung im Vergleich zur Kontrollgruppe und gleichzeitig einen Schutz vor Infektionen an<sup>36,46,47</sup>. Weitere aussagekräftige Studien sind erforderlich, um diese ersten Erkenntnisse zu bestätigen.

## Wann ist PROMOGRAN®/ PROMOGRAN PRISMA® indiziert?

Diese Wundauflagen können für die Anwendung bei Wunden, deren Heilungsprozess bisher nicht ordnungsgemäß und zeitnah verlief, in Betracht gezogen werden<sup>48</sup>. Nach Lazarus et al gehören dazu Wunden, die über einen Zeitraum von acht Wochen wenig

oder keine Heilungsfortschritte zeigten<sup>48</sup>. Mustoe et al definieren eine chronische Wunde als Wunde, die länger als 12 Wochen besteht ohne sich der Heilung zu nähern<sup>79</sup>.

## Wann sollte PROMOGRAN® angewendet werden?

PROMOGRAN® kann für die Behandlung exsudierender Wunden einschließlich des venösen Beinulkus, diabetischen Fußulkus und von Druckgeschwüren angewendet werden. In der Praxis bedeutet dies: Wird ein Patient mit einer Wunde vorstellig, die sich im Aussehen des Wundbettes oder der Wundränder nur wenig verändert und die ihre Größe beibehalten hat, sollte PROMOGRAN® in Erwägung gezogen werden. Das Ziel der Behandlung ist, den Heilungsprozess erneut an dem Punkt zu starten, an dem die Wundheilung offensichtlich ins Stocken geraten ist.

## Wann sollte PROMOGRAN PRISMA® angewendet werden?

PROMOGRAN PRISMA® kann für Wunden angewendet werden, die Anzeichen einer lokalen Infektion zeigen oder bei denen eine sogenannte Low-grade-Infektion vermutet wird (siehe die nachfolgende Fallstudie). Die Anwendung von PROMOGRAN PRISMA® kann auch angebracht sein, wenn in der Vorgeschichte eine rezidivierende lokale Infektion auftrat, also prophylaktisch als präventive Maßnahme.

## Schrittweise Anleitung zur Anwendung

### Schritt 1: Vorbereitung des Wundbettes

Vor jeder Anwendung von PROMOGRAN® oder PROMOGRAN PRISMA® sollte das Wundbett nach lokal gültigen Standards vorbereitet werden. Dazu gehört üblicherweise die Entfernung nekrotischen oder verschorften Gewebes und Verbandrückstände.

**Bitte beachten: Bei Anzeichen oder Symptomen einer Infektion sollten diese entsprechend behandelt und die Anwendung von PROMOGRAN PRISMA® erwogen werden.**

### Schritt 2: Beurteilung des Exsudationsgrads

Die Produkte sind einzeln in Trays verpackt. Die Trays können zum Anfeuchten der Wundauflage verwendet werden, wenn die Wunde nur einen geringen Exsudationsgrad aufweist. Alternativ kann eine geringe Menge an Kochsalzlösung auf die Oberfläche der Wundauflage gegeben werden, sobald diese auf das Wundbett gelegt wurde. Dies unterstützt den Abbau der Wundauflage und deren Fähigkeit, das Wundmilieu zu modifizieren.

**Bitte beachten: Die Wahl der sekundären Wundauflage ist abhängig vom Exsudationsgrad.**

### PROMOGRAN PRISMA® Fallstudie

Herr W. ist ein 81-jähriger Mann mit Typ-2-Diabetes und einem seit 11 Monaten rezidivierenden venösen Beinulkus, bei welchem seit ungefähr sechs Monaten kein Fortschritt erkennbar ist. Bereits 2002 trat bei Herr W. ein früherer Ulcus auf, das vollständig ausheilte.

Herr W. wurde mit einem inaktiven Ulcus am rechten lateralen Fußknöchel vorstellig. Der Ulcus hatte ein Ausmaß von 3,5 cm<sup>2</sup>, eine Tiefe von ungefähr 0,3 cm und wies keine offensichtliche Aushöhlung auf. Die umgebende Haut war aufgequollen, erythematös, wundgescheuert und zeigte Ekzeme und eine Atrophie blanche. Der Exsudationsgrad war nur gering und ein leichter Geruch war vorhanden. Dies kann auf die Anwesenheit von Bakterien hinweisen, die bei Nicht-Behandlung eine lokale oder systemische Infektion verursachen können.

Herr W. wurde zuvor mit einer primären Wundauflage mit Natriumcarboxymethylcellulose (Aquacel®) therapiert und hatte die Wunde selbst mit Manuka-Honig behandelt. Er beklagte sich über leichte, in Abständen auftretende Schmerzen.

Die Wunde wurde mit PROMOGRAN PRISMA® verbunden. Aufgrund der Symptome wurde die Anwendung von Silber in der Wundauflage zur Prävention einer lokalen Infektion als geeignet erachtet. Die Wundauflage wurde zur zweimal wöchentlichen Anwendung in Kombination mit einer angepassten Kompressionstherapie verschrieben. Für Herr W. war ein starker Kompressionsverband in der Vergangenheit nicht verträglich. Eine dünne, sekundäre Wundauflage aus gestrickter Viskose (NA-Ultra®) wurde mit einem Gaze-Pad verwendet. Eine Steroidcreme (Eumovate) und weiße Vaseline wurden zum Schutz der umgebenden Haut aufgetragen. Alle 1-2 Wochen wurde ein Tracing durchgeführt und Fotos aufgenommen.

#### Behandlungserfolg

Zwei Wochen nach Beginn der Therapie erschien das Wundbett gesünder und wies an der Basis Granulationsgewebe auf. Die Wunde hatte ein Ausmaß von 2,5 cm<sup>2</sup> und war nur noch 0,2 cm tief. Zwei Wochen später schien die Wunde zu 100 % zu granulieren, keine Tiefe mehr aufzuweisen und hatte ein Ausmaß von etwa 1 cm<sup>2</sup>.

Bei der letzten aufgezeichneten Beurteilung war die Wundfläche unverändert, wies aber erneut eine geringe Tiefe von 0,2 cm auf. Das Aussehen der Wunde erschien weiterhin gesund. Während dieses Zeitraums hat Herr W. außerdem die Stärke der Kompression reduziert. Dies hat möglicherweise den Heilungsprozess ebenfalls beeinflusst.

Im Verlauf von sechs Wochen erreichte die Wunde von Herr W. unter Anwendung von PROMOGRAN PRISMA® in Kombination mit einer Kompressionstherapie gute Fortschritte bei der Heilung. Er empfand die Wundauflage in situ als angenehm und bat darum die Anwendung der Wundauflage fortzusetzen. Der Ulcus von Herr W. heilte innerhalb von vier Wochen nach der abschließenden Beurteilung.



**Nicht-heilender Ulcus am rechten Fußknöchel vor einer Behandlung mit PROMOGRAN PRISMA®**



**Aussehen nach dreiwöchiger Behandlung mit PROMOGRAN PRISMA®**

### Schritt 3: Anlegen der Wundauflage

Die Wundauflage in das Wundbett legen. Weist der Patient viele kleine Wunden auf, kann die Wundauflage in kleinere Stücke gebrochen werden.

**Bitte beachten:** *Handelt es sich um eine tiefe Wunde, muss die Wundauflage in mehreren Schichten aufgelegt werden, um die Wunde zu füllen.*

### Schritt 4: Überprüfen der Wundauflage

Entsprechend der Gebrauchsanweisung sollte die Wundauflage alle 72 Stunden oder bei hohem Exsudationsgrad häufiger gewechselt werden. Hat sich das Gel noch nicht biologisch abgebaut, sollte die Wundauflage bis zum nächsten Verbandwechsel an ihrem Platz verbleiben, um so eine Beeinträchtigung der Wunde zu vermeiden. Sind keine Rückstände des Gels im Wundbett oder Spuren davon auf der sekundären Wundauflage mehr vorhanden und ist das Wundbett sauber und die Wunde granuliert, dann hat sich die Wundauflage vollständig biologisch abgebaut. Beide Produkte können unter einem Kompressionsverband verwendet werden und verursachen keine Vertiefung, Hautirritation oder Mazeration, selbst wenn die Wundauflage die Wundränder überlappt.

### Welche Faktoren weisen darauf hin, dass die Wundauflage richtig ausgewählt wurde?

Aus eigener Erfahrung sollte nach den ersten Verbandwechseln eine Veränderung in der Farbe des Wundbetts und eine Reduzierung der Menge an Zelltrümmern auffallen. Nach einer Behandlung über zwei Wochen sollte eine ausgeprägte Reduzierung des Exsudationsgrads stattfinden. Oftmals ist die erste Veränderung, dass die Patienten über weniger Schmerzen klagen.

### Wann sollte die Behandlung abgesetzt werden?

Die Behandlung mit PROMOGRAN® oder PROMOGRAN PRISMA® muss nicht abgebrochen werden, wenn die Wunde gut heilt. Tritt jedoch eine Epithelialisierung auf und ist kein Exsudat erkennlich, dann kann es angezeigt sein, auf eine einfache haftende Wundauflage umzustellen.

### Wann ist eine Behandlung kontraindiziert?

Keines der Produkte sollte bei Patienten mit Brandverletzungen III. Grades, aktiver Vaskulitis oder bekannter Überempfindlichkeit entweder auf Kollagen oder ORC angewendet werden<sup>4</sup>. Liegt eine Infektion vor oder wird diese vermutet, sollte die Wunde gemäß lokalen Standards behandelt werden. PROMOGRAN PRISMA® kann zusammen mit systemischen Antibiotika zur Behandlung der Infektion angewendet werden.

### Welche wirtschaftlichen Argumente sprechen für die Anwendung dieser Therapie?

Für die Anwendung dieser Produkte spricht viel, wenn durch sie nachweislich der Heilungsprozess beschleunigt und die Anzahl der Verbandwechsel reduziert werden kann. Dies kann durch klinische Studien belegt werden<sup>50,51</sup>. Außerdem müssen solche Faktoren, wie Schmerzlinderung berücksichtigt werden, da viele Patienten unter enormen Schmerzen leiden, die alle Bereiche des täglichen Lebens betreffen und zu einem schlechten Schlafmuster führen können<sup>52</sup>.

Außerdem haben Phillips *et al*<sup>53</sup> berichtet, dass viele Patienten mit Beinulcus unter negativen finanziellen, sozialen und psychologischen

Auswirkungen leiden, die mit Heilung des Ulcus zurückgehen.

Oftmals beruht die Entscheidung, welche Wundauflage verwendet werden soll, auf der begrenzten klinischen Erfahrung. Möglicherweise werden Patienten bei einer Reihe von Ärzten vorstellig und jeder von ihnen verschreibt eine andere Wundauflage. Eventuell führt dies zu einer nicht kontinuierlichen Behandlung und begründet die Therapie der Wahl nur unzureichend. Dies wiederum kann sich negativ auf die Kosten auswirken. Daher ist es wichtig, dass Ärzte wissen, wann und wie diese Produkte angemessen eingesetzt werden können, um einen optimalen Behandlungserfolg für den Patienten zu gewährleisten.

### Nützliche Links

Klicken Sie auf <http://woundsinternational.com/article.php?issueid=303&contentid=129&articleid=8836&page=1> um **Informationen zur klinischen Erfahrung bei der Anwendung dieser Produkte zu erhalten**

Klicken Sie auf [www.systagenix.com/de/unsere-produkte/promogran](http://www.systagenix.com/de/unsere-produkte/promogran) und [www.systagenix.com/de/unsere-produkte/promogran-prisma](http://www.systagenix.com/de/unsere-produkte/promogran-prisma) um **Informationen zum Produkt zu erhalten**

*Dieser Artikel wurde durch Forschungsgelder von Systagenix unterstützt. Die in diesem Kapitel von „Made Easy“ vorgestellten Ansichten, entsprechen nicht notwendigerweise denen von Systagenix.*

### Angaben zu den Autoren

Cullen B<sup>1</sup>, Ivins N<sup>2</sup>.

1. Scientific Programme Manager, Systagenix Wound Management, Skipton, UK
2. Research Nurse, Wound Healing Research Unit, Cardiff University, UK

## Zusammenfassung

PROMOGRAN® und PROMOGRAN PRISMA® wurden entwickelt, um ein optimales Milieu zur Wundheilung und zur Veränderung der Biochemie in der Wunde zu schaffen. Dies wird durch Reduzierung der übermäßigen Proteaseaktivität erreicht, was wiederum den Heilungsprozess unterstützt. Diese Wundauflagen können bei einer Vielzahl von Wunden in Erwägung gezogen werden, um den Heilungsprozess zu „starten“.

### Literaturangabe dieser Veröffentlichung

Cullen B, Ivins N. PROMOGRAN® & PROMOGRAN PRISMA® Einfach erklärt. *Wounds International* 2010; 1(3): Verfügbar unter <http://www.woundsinternational.com>

## Bibliografie

- Gibson D, Cullen B, Legerstee R, et al. MMPs Made Easy. *Wounds International* 2009; 1(1): Available from <http://www.woundsinternational.com/article.php?issueid=1&contentid=123&articleid=21>
- Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of PROMOGRAN in venous leg ulcers. *J Wound Care* 2002; 11(9): 335-41.
- Veves A, Sheenan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of PROMOGRAN (a collagen/oxidised regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg* 2002; 137(7): 822-7.
- PROMOGRAN data card. Available at <http://www.dressings.org/Dressings/PROMOGRAN.html>
- Subramanian E. GN Ramachandran (obituary). *Nature Struct Biol* 2001; 8(6): 489-91.
- Veit G, Kobbe B, Keene DR, et al. Collagen XXVIII, a novel von Willebrand factor A domain-containing protein with many imperfections in the collagenous domain. *J Biol Chem* 2006; 281(6): 3494-504.
- Di Lullo GA, Sweeney SM, Körkkö J, et al. Mapping the ligand-binding sites and disease-associated mutations on the most abundant protein in the human, type I collagen. *J Biol Chem* 2002; 277(6): 4223-31.
- Shoshan S. Wound healing. In: Hall DA, Jackson DS, (eds). *International Review of Connective Tissue Research*. New York: Academic Press, 1981; 9: 1-25.
- Chvapil M, Kronenthal L, Van Wrinkle Jr WA. Medical and surgical applications of collagen. *Int Rev Connective Tissue Res* 1973; 6: 1-61.
- Pachence JM. Collagen-based devices for soft tissue repair. *J Biomed Mater Res* 1996; 31(1): 35-40.
- Postlewaithe AE, Seyer JM, Kang AH. Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc Nat Acad Sci USA* 1978; 75(2): 871-5.
- Mian M, Beghe F, Mian E. Collagen as a pharmacological approach in wound healing. *Int J Tissue React* 1992; 14(Suppl): 1-9.
- Schultz GS, Ladwig G, Wysocki A. Extracellular matrix: a review of its roles in acute and chronic wounds. *World Wide Wounds* 2005; Available from: <http://www.worldwidewounds.com/2005/august/Schultz/Extrace-Matric-Acute-Chronic-Wounds.html> (accessed April 2010).
- Doelker E. Cellulose derivatives. *Adv Polymer Sci* 1993; 107: 199-265.
- Bajerová M, Krejčová K, Rabišková M, et al. Oxycellulose: Significant characteristics in relation to its pharmaceutical and medical applications. *Adv Polymer Technol* 2009; 28(3): 199-208.
- Stilwell RL, Mark MG, Saferstein L, Wiseman DM. Oxidised cellulose: chemistry, processing and medical applications. In: Domb AJ, Kost J, Wiseman DM (eds). *Handbook of Biodegradable Polymers*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1997; 291-306.
- Dimitrijevič SD, Tatarko M, Gracy RW, et al. In vivo degradation of oxidized, regenerated cellulose. *Carbohydr Res* 1990; 198(2): 331-41.
- Dineen P. Antibacterial activity of oxidized regenerated cellulose. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 142(4): 481-6.
- Hart J, Silcock D, Gunnigle S, et al. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair: effects *in vitro* on fibroblast biology and *in vivo* in a model of compromised healing. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34(12): 1557-70.
- Cullen B, Watt PW, Lundqvist C, et al. The role of oxidized regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34(12): 1544-56.
- Jeschke MG, Sandmann G, Schubert T, Klein D. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on dermal and epidermal healing and growth factors in an acute wound. *Wound Repair Regen* 2005; 13(3): 324-31.
- Harris IR, Yee KC, Walters CE, et al. Cytokine and protease levels in healing and non-healing chronic venous leg ulcers. *Exper Dermatol* 1995; 4(6): 342-9.
- Salim AS. The role of oxygen-derived free radicals in the management of venous (varicose) ulceration: a new approach. *World J Surg* 1991; 15(2): 264-9.
- Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol* 1993; 101(1): 64-8.
- Grinnell F, Zhu M. Fibronectin degradation in chronic wounds depends on relative levels of elastase, alpha-1-proteinase inhibitor and alpha-2-macroglobulin. *J Invest Dermatol* 1996; 106(2): 335-41.
- Chen SM, Ward SJ, Olutoye OO, et al. Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. *Wound Rep Regen* 1997; 5(1): 23-32.
- Davies CE, Wilson MJ, Hill KE, et al. Use of molecular techniques to study microbial diversity in the skin: chronic wounds re-evaluated. *Wound Rep Regen* 2001; 9(5): 332-40.
- Schmidtchen A, Holst E, Tapper H, Björck L. Elastase-producing *Pseudomonas aeruginosa* degrade plasma proteins and extracellular products of human skin and fibroblasts, and inhibit fibroblast growth. *Microb Pathog* 2003; 34(1): 47-55.
- Cullen B, Smith R, McCulloch E, et al. Mechanism of action of PROMOGRAN, a protease modulating matrix, for treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 16-25.
- Smeets R, Ulrich D, Unglaub F, et al. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with chronic venous ulceration. *Int Wound J* 2008; 5: 195-203.
- Lobmann R, Zemlin C, Motzkau M, et al. Expression of metalloproteinases and growth factors in diabetic wounds treated with a protease absorbent dressing. *J Diabetes Complications* 2006; 20(5): 329-35.
- Nwomeh BC, Liang H-X, Cohen IK, Yager DR. MMP-8 is the predominate collagenase in healing wounds and non-healing ulcers. *J Surg Res* 1999; 81(2): 189-95.
- Rayment EA, Upton Z, Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol* 2008; 158(5): 951-61.
- Cullen B, Boyle C, Webb Y. Modulation of the chronic wound environment; an *in vitro* evaluation of advanced wound therapies. Presented at Symposium of Advanced Wound Care (SAWC) Tampa, FL, 2007.
- Cullen B, Kemp L, Essler L, Wallenfang-Sohle K, Stadler R. Rebalancing wound biochemistry improves healing: a clinical study examining effect of PROMOGRAN. *Wound Rep Regen* 2004; 12(2): A4.
- Cullen B, Jenkins E, Gibson M, et al. The effect of collagen-based dressings on bacterial growth. Presented at Symposium of Advanced Wound Care (SAWC) Dallas, TX, 2009.
- Gregory SJ, Rennison TJ, Cullen BM. Effect of ORC/collagen matrix containing silver on bacterial and host cells. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2005; 32(3 Suppl): S27-S28.
- Nisi G, Brandi C, Grimaldi L, et al. Use of a protease-modulating matrix in the treatment of pressure sores. *Chir Ital* 2005; 57(4): 465-8.
- Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, Benítez-Montesinos JV, et al. [Randomized comparative trial of a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers]. Article in Spanish. *Circ Esp* 2007; 82(1): 27-31.
- Wollina U, Schmidt WD, Krönert C, et al. Some effects of a topical collagen-based matrix on the microcirculation and wound healing in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary observations. *Int J Low Extrem Wounds* 2005; 4(4): 214-24.
- Kakagia DD, Kazakos KJ, Xarchas KC, et al. Synergistic action of protease-modulating matrix and autologous growth factors in healing of diabetic foot ulcers. A prospective randomized trial. *J Diabetes Complications* 2007; 21(6): 387-91.
- Tausche AK, Sebastian G. Wound conditioning of a deep tissue defect including exposed bone after tumor excision using PROMOGRAN matrix, a protease modulating dressing. *Int Wound J* 2005; 2(3): 253-7.
- Guarnera G, Restuccia A. PROMOGRAN and complex surgical lesions, a case report. *J Wound Care* 2004; 13(6): 237-9.
- Omugha N, Jones AM. The management of hard-to-heal necrobiosis with PROMOGRAN. *Br J Nurs* 2003; 12(15): S14-20.
- Romanelli M, Dini V, Romanelli P. Hydroxyurea-induced leg ulcers treated with a protease modulating matrix. *Arch Dermatol* 2007; 143(10): 1310-3.
- Lanzara S, Tacconi G, Zamboni P. A pilot randomised trial to determine the effects of a new active dressing on wound healing of venous leg ulcers. European Wound Management Association; Lisbon 2008.
- Gottrup F, Karlsmark T, Bishoff-Mikkelsen M, et al. Comparative clinical study to determine the effects of collagen/ORC + silver on wound healing of diabetic foot ulcers. European Wound Management Association (EWMA), Geneva, Switzerland 2010.
- Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994; 130(4): 489-93.
- Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(7 Suppl): 35S-41S.
- Ghatnekar O, Willis M, Persson U. Cost-effectiveness of treating deep diabetic foot ulcers with PROMOGRAN in four European countries. *J Wound Care* 2002; 11(2): 70-4.
- Snyder R, Richter D, Hill ME. Sequential therapies and advanced wound care products as a standard of care in the home care setting. Proceedings 9th Annual New Cardiovascular Horizons, New Orleans, 2008.
- Walshe C. Living with a venous leg ulcer: a descriptive study of patients' experiences. *J Adv Nurs* 1995; 22(6): 1092-100.
- Phillips T, Stanton B, Provan A, Lew R. A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social, and psychologic implications. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(1): 49-53.