

PRINZIPIEN DER
BEST PRACTICE

Eine Initiative der World Union of Wound Healing Societies



Diagnostik und Wunden Ein Konsensdokument



GESCHÄFTSFÜHRENDE
LEKTORATSLEITUNG:
Lisa MacGregor

LEKTORATSLEITUNG
„WUNDVERSORGUNG“:
Suzie Calne

LEKTORATSPROJEKT-
LEITERIN:
Kathy Day

HERAUSGEBERIN:
Jane Jones

LEKTORATSBERATER:
Steve Thomas

PRODUKTION:
Alison Pugh

DESIGN:
Jane Walker

DRUCK:
Printwells, Kent,
Großbritannien

ÜBERSETZUNGEN:
RWS Group, London,
Großbritannien

VERÖFFENTLICHT VON:
Medical Education
Partnership (MEP) Ltd
Omnibus House
39–41 North Road
London N7 9DP
Großbritannien
Tel: + 44 (0)20 7715 0390
Fax: +44 (0)20 7715 0391
E-mail: info@mepltd.co.uk
Web: www.mepltd.co.uk

© MEP Ltd 2008

Unterstützt durch einen
Fortbildungszuschuss der
3M Health Care.

Die in diesem Dokument
zum Ausdruck gebrachten
Meinungen müssen nicht
unbedingt mit den Ansichten
von 3M Health Care
übereinstimmen.

World Union of Wound Healing Societies

Amtierender Präsident:

Professor Luc Téot

Vorsitzender des

Ausschusses für

Industriekontakte:

Professor Keith Harding

Weitere Einzelheiten siehe

unter: www.wuwhs.org

Zitierweise für dieses Dokument:

World Union of Wound
Healing Societies (WUWHS).
*Prinzipien der Best Practice:
Diagnostik und Wunden.
Ein Konsensusdokument.*
London: MEP Ltd, 2008.

VORWORT

Im Juni 2007 trat eine internationale Expertengruppe zusammen, um den Einsatz neu aufkommender diagnostischer Techniken im Wundmanagement zu diskutieren. Dabei wurden spezielle Bereiche ermittelt und analysiert, die sinnvollerweise Gegenstand zukünftiger Forschungsarbeit sein könnten.

Dieses auf dem Konsens der Experten basierende Dokument hebt die Bedeutung einer effektiven Beurteilung und Diagnose in der Wundbehandlung besonders hervor. Fernerhin erfolgt eine Darstellung von Einzelheiten und Aufklärung über die individuellen Marker, die Gegenstand der diagnostischen Tests der Zukunft werden könnten. Man hofft, auf diese Weise eine wichtige Debatte im Bereich Wundheilung loszutreten und eine Plattform für die Entwicklung spezieller Testkits zu bieten, die das zukünftige Management von Problemwunden beeinflussen kann.

Professor Keith Harding



EXPERTENGRUPPE

Karsten Becker, Universitätskliniken Münster (Deutschland)

Joseph Boykin, HCA Retreat Hospital Wundheilungszentrum, Richmond (USA)

Mary Crossland, HCA Retreat Hospital Wundheilungszentrum, Richmond (USA)

Paul Davis, Universität Warwick (Großbritannien)

Dorothy Doughty, Emory University Wound, Ostomy and Continence Nursing Education Center (WOCNEC) (Krankenpflegeschule der Emory Universität Atlanta für Wund-, Stoma- und Kontinenzversorgung), Atlanta (USA)

Vickie Driver, Medizinische Universität Boston (USA)

Christof von Eiff, Universitätskliniken Münster (Deutschland)

Keith Harding, Forschungseinheit Wundheilung, Universität Cardiff (Vorsitzender, Großbritannien)

Christina Lindholm, Universität Kristianstad (Schweden)

Maarten Lubbers, Universität Amsterdam (Niederlande)

Michael Millar, Queen Mary Universitätsklinik, London (Großbritannien)

Zena Moore, Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI), Dublin (Irland)

Stephan Morbach, Marienkrankenhaus Gem.GmbH, Soest (Deutschland)

Douglas Queen, Toronto Wundheilungszentren (Kanada)

Marco Romanelli, Forschungseinheit Wundheilung, Universität Pisa (Italien)

Nick Santamaria, Technische Universität Curtin, Perth (Australien)

Greg Schultz, Universität Florida, Gainesville, Florida (USA)

Gary Sibbald, Universität Toronto (Kanada)

Michael Stacey, Universität Westaustralien, Fremantle-Hospital (Australien)

Peter Vowden, Bradforder Lehrkliniken der NHS-Stiftung und Universität von Bradford (Co-Vorsitzender, Großbritannien)

Hilary Wallace, Universität Westaustralien, Fremantle-Hospital (Australien)

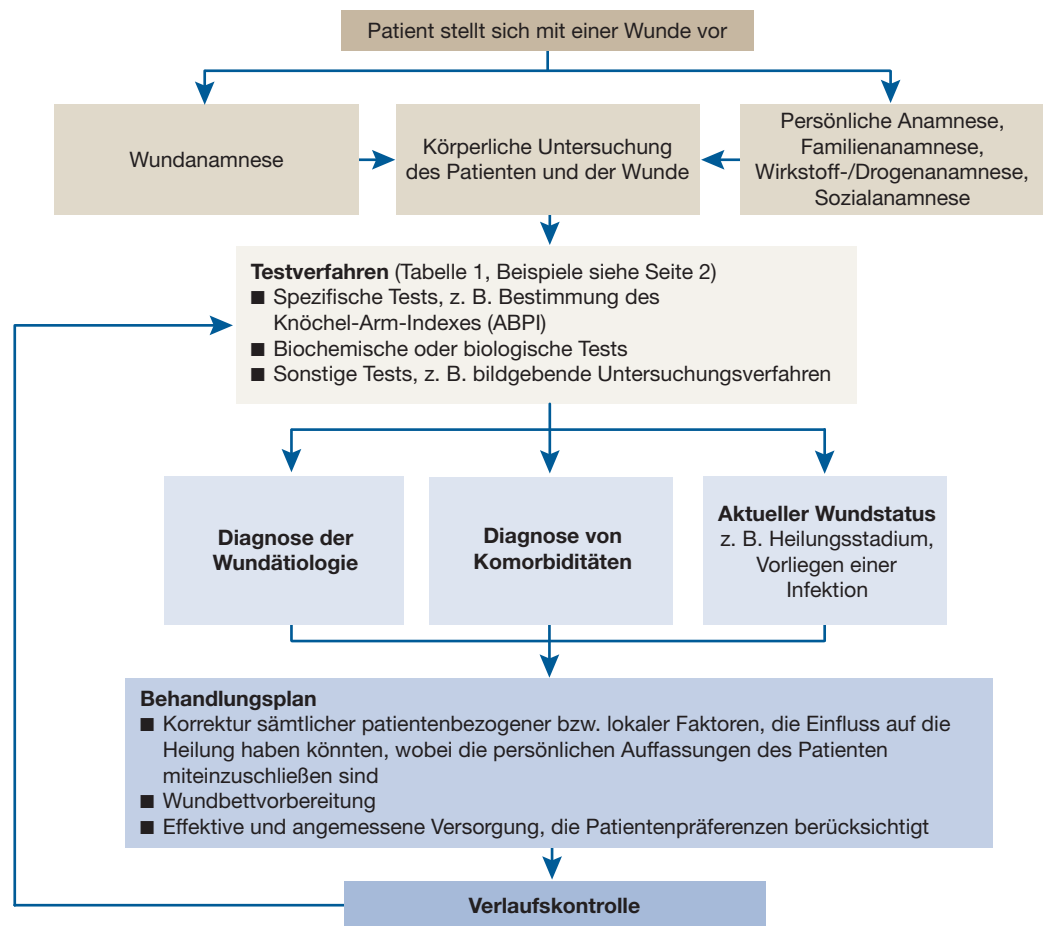
PRINZIPIEN DER BEST PRACTICE

Im Prozess der Diagnosestellung werden eine Erkrankung bzw. ein bestimmter Krankheitsstatus anhand der Zeichen und Symptome des Patienten und anhand der durchgeführten Tests erkannt. In der effektiven Behandlung von Patienten mit Wunden muss die Diagnose:

- die Ursache der Wunde bestimmen
- Komorbiditäten/Komplikationen ermitteln, die zu der Wunde beitragen oder die Wundheilung verzögern können
- den Wundstatus bewerten
- zur Erstellung des Behandlungsplans beitragen.

Wenn der Behandlungsplan implementiert ist, kann durch die Wiederholung von Elementen des Diagnostik- und Beurteilungsvorgangs (z. B. durch erneute Untersuchungen und die Wiederholung von Tests) zur Überwachung des Heilungsfortschrittes und Früherkennung von Komplikationen wie Infektionen beigetragen werden (Abbildung 1). Die erneute Beurteilung kann auch auf die Notwendigkeit verschiedener Tests und/oder Anpassung des Behandlungsplans hindeuten.

Abbildung 1 |
Überblick über die
diagnostischen Abläufe
im Wundmanagement



Für die Diagnosestellung und Beurteilung einer Wunde kommt es essentiell darauf an, dass der Kliniker Sorge dafür trägt, in einer umfassenden Bewertung wirklich alle Aspekte des Patienten und der Wunde zu berücksichtigen

AKTUELLE TESTVERFAHREN

Zur Bestimmung/Bewertung von Wundätiologie, Komorbiditäten und Wundzustand bedienen sich Kliniker einer Vielzahl von Tests (Tabelle 1, siehe Seite 2). Die Überwachung der Wundheilung und die Behandlung von langsam heilenden Wunden stützen sich jedoch nach wie vor größtenteils auf eher subjektive Tests und Beobachtungen.

Tabelle 1 | Beispiele für derzeit zur Unterstützung der Bewertung von Wundstatus, -ätiologie und Komorbiditäten zum Einsatz kommende Tests

Testtyp	In direktem Zusammenhang mit der Wunde stehend	Sonstiges
Physikalische Tests und Beobachtungen	<ul style="list-style-type: none"> ■ Wundabmessungen (zwei- oder dreidimensional) ■ Wundödem oder Ödem in der Wundumgebung oder Erythem/Erwärmung ■ Wundbett – z. B. Gewebetyp, Vorliegen von freiliegendem Knochen/Sehnen, Farbe, Geruch ■ Wundrand – z. B. unterminiert, eingerollter Wundrand ■ Charakteristika der umgebenden Haut und der Wundränder (z. B. können glattrandige, wie ausgestanzt aussehende Ulcera arterieller Genese sein; Ödembildung, Pigmentierung und Induration können auf ein venöses Ulcus hindeuten) ■ Wundlokalisierung (z. B. kann es sich bei Wunden über dem Steißbein um Druckulcera handeln, Wunden am Unterschenkel können arterielle oder venöse Ulcera sein) ■ Farbe, Geruch, Viskosität und Exsudatmenge ■ Vorliegen/Intensität/Art von Schmerz¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Temperatur (Pyrexie, Infektion) ■ Blutdruck (Hypertonie) ■ Neurologische Untersuchung – Reflexe und Sensorik (diabetische Neuropathie) ■ Arterielle Pulse, Ansprechen auf das Hochlagern der Extremität und Ruheschmerz in der unteren Extremität (periphere Arteriopathie)
Biologische Tests	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mikrobiologische Kultur – qualitativ und quantitativ (Infektion) ■ Wundanamnese und -zytologie (Vaskulitis, Malignität) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zahl der weißen Blutzellen (Infektion) ■ Erythrozytensedimentationsrate (ESR) (Entzündung, Infektion)
(Bio)chemische Tests		<ul style="list-style-type: none"> ■ Glukose (Diabetes mellitus) ■ Hämoglobin (Oxygenierung) ■ Plasmaalbumin (Fehl- bzw. Mangelernährung) ■ Blutfette (Hypercholesterinämie) ■ Harnstoff und Elektrolyte (Nierenfunktion) ■ HbA_{1c} (Langfristige Diabeteseinstellung) ■ Rheumatoider Faktor, Autoantikörper (rheumatoide Arthritis, Bindegewebserkrankung) ■ C-reaktives Protein (CRP) (Entzündung, Infektion)
Sonstige		<ul style="list-style-type: none"> ■ Sauerstoff – z. B. transkutanes O₂ (Perfusion) ■ Knöchel-Arm-Index (ABPI), arterielle Doppler-Untersuchung, Angiographie (Perfusion, periphere Arteriopathie) ■ bildgebende Untersuchungsverfahren – z. B. Röntgen, Hochfrequenz-Ultraschall, Duplex-Sonographie (venöse Erkrankung), CT/MRT-Untersuchungen (Gasgangrän, Osteomyelitis) ■ Photoplethysmographie (venöse Erkrankung) ■ Erhebung des Ernährungsstatus – z. B. Körpermasse-Index (BMI)², Kurzform des Mini Nutritional Assessments (MNA-SF)³ (Fehl- bzw. Mangelernährung, Fettleibigkeit) ■ Psychologische Untersuchung – z. B. nach dem Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS))⁴

ACHTUNG: In dieser Tabelle ist das breite Spektrum der möglicherweise geeigneten Tests und Testtypen aufgeführt, die jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt



Spezifische biochemische Tests, die die Ursachen einer verzögerten Heilung bei langsam heilenden Wunden ermitteln, müssen erst noch entwickelt werden



DIAGNOSTIK IN DER PRAXIS

Kliniker setzen ein breites Spektrum an Tests zur Bestimmung von Wundätiologie, Komorbiditäten, aktuellem Wundstatus und zur Steuerung der Behandlung ein
Die Neubeurteilung des Patienten und der Wunde kann die Notwendigkeit einer Wiederholung verschiedener Tests bzw. die Durchführung neuer Tests beinhalten oder auf diese hinweisen
Die diagnostischen Tests haben unterschiedliche Aussagekraft im Hinblick auf die Diagnosestellung und Steuerung der Behandlung

AKTUELLE FRAGEN IN DER DIAGNOSTIK

1. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). *Prinzipien der Best Practice: Reduzierung von Schmerzen bei der Wundverorgung. Ein Konsensusdokument.* Londres: MEP Ltd, 2004.
2. *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, No. 894).
3. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(6): M366-72.
4. Zigmond A, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6): 361-70.

Das Management von Wunden ist komplex und facettenreich, vor allem aufgrund der:

- unterschiedlichen Wundätiologie
- Komplexität des Heilungsverlaufs
- Vielschichtigkeit der Faktoren, die die Heilung beeinflussen können
- Vielfalt und immer größer werdenden Angebotsbreite von Verbänden/Gerätschaften/Medikamenten/operativen Möglichkeiten und fortschrittlichen Wundtherapien.

Fortschritte im Verständnis der Wundheilungsmechanismen auf zellulärer Ebene liefern eine zunehmend solidere wissenschaftliche Grundlage, auf die sich Behandlungsentscheidungen stützen können. Sie zeigen auch neue therapeutische Ansätze auf, z. B. die Inaktivierung von Matrix-Metalloproteinasen (siehe Seiten 8–9). Dennoch gibt es immer noch Wunden, die nicht heilen. Manchmal gelingt es, die Ursache der verzögerten Heilung zu ermitteln, z. B.:

- eine ungenaue Diagnose der Wundätiologie
- nicht diagnostizierte Komorbiditäten oder beitragende Faktoren
- ein unzureichendes Management von ursächlicher Ätiologie, Komorbiditäten oder beitragenden Faktoren
- schlechte Wundbehandlung, z. B. Verwendung ungeeigneter Verbände, Nichterkennen bzw. unzureichende Behandlung von Komplikationen wie Infektionen oder unzureichende Kenntnisse/Fertigkeiten/Ressourcen
- Schwierigkeiten in der Kooperation des Patienten.

Auch wenn diese Faktoren angegangen werden, verbleibt dennoch eine signifikante Untergruppe von Patienten, deren Wunden nicht wie erhofft auf die aktuellen Behandlungsverfahren ansprechen. Es ist insbesondere für diese Patienten wichtig, dass aktuelle Ansätze für die Wundbehandlung durch gründliche wissenschaftliche Forschung und neue diagnostische Tests ergänzt werden, die die Ursachen der zugrundeliegenden Probleme ermitteln und auf die sich Behandlungsentscheidungen stützen können.

Es wird angenommen, dass diese neuen Tests auch eine rationalere Anwendung eines immer größer werdenden Angebots von fortschrittlichen Behandlungen sicherstellen, indem sie vorab klären, welche von diesen für eine spezielle Wunde bei einem bestimmten Patienten geeignet (oder ungeeignet) sind.



Für Wunden, die trotz einer Neubewertung und Optimierung der Grundversorgung hartnäckig nicht heilen, können die diagnostischen Tests der Zukunft möglicherweise zu einem besser strukturierten, kosteneffektiven und zeitnahen Behandlungsansatz beitragen

Wenn neue Tests Möglichkeiten für die Verbesserung der Wundversorgung bieten, ist es für den Kliniker um so wichtiger, sich seiner Verantwortung für die Interpretation der Testergebnisse im Kontext der jeweiligen Erkrankung des einzelnen Patienten und für die daraus resultierenden Entscheidungen über die Behandlung bewusst zu sein. So sollte zum Beispiel in der aktuellen Praxis der Knöchel-Arm-Index (ABPI) eines Patienten mit Vorsicht interpretiert werden wenn der Patient an einem Diabetes mellitus, einer Arterienverkalkung oder einem peripheren Ödem leidet.



DIAGNOSTIK IN DER PRAXIS

Die heutigen Testverfahren sind nicht immer in der Lage, die Gründe für das Nichtheilen einer optimal behandelten Wunde zu ermitteln

Die Entwicklung spezifischer diagnostischer Tests für die Anwendung bei Wunden hat das Potential, deren Behandlung zu revolutionieren

Für einen maximalen Nutzen müssen diese Tests eine objektive Stütze für Behandlungsentscheidungen bieten. Dies wird dazu beitragen, die Standards der Wundversorgung zu verbessern und die kosteneffektive Anwendung limitierter Ressourcen zu unterstützen

IN DER DIAGNOSTIK VERWENDETE TESTVERFAHREN

Das breite Spektrum der in der Diagnosestellung, Bewertung und Behandlung von Wunden zum Einsatz kommenden klinischen oder laborchemischen Tests variiert hinsichtlich ihrer Nützlichkeit für die Erstellung bzw. den Ausschluss einer Diagnose und ihrer Brauchbarkeit im Hinblick auf das Aufzeigen angemessener interventioneller Maßnahmen (Abbildung 2).

Die im Rahmen der Tests gemessenen Parameter können als **Marker** oder **Indikatoren** bezeichnet werden und es kann sich dabei handeln um:

- Moleküle, die sich in Körperflüssigkeiten wie Blut oder Urin nachweisen lassen, z. B. Blutzucker (bei Diabetes mellitus erhöht) oder Plasmaalbumin (bei Fehl-/Mangelernährung oder Lebererkrankungen herabgesetzt)
- körperliche Befunde, z. B. Wundgröße und -tiefe, Körpertemperatur (bei Infektionen erhöht) oder Blutdruck (bei Hypertonie erhöht; bei Schock reduziert).

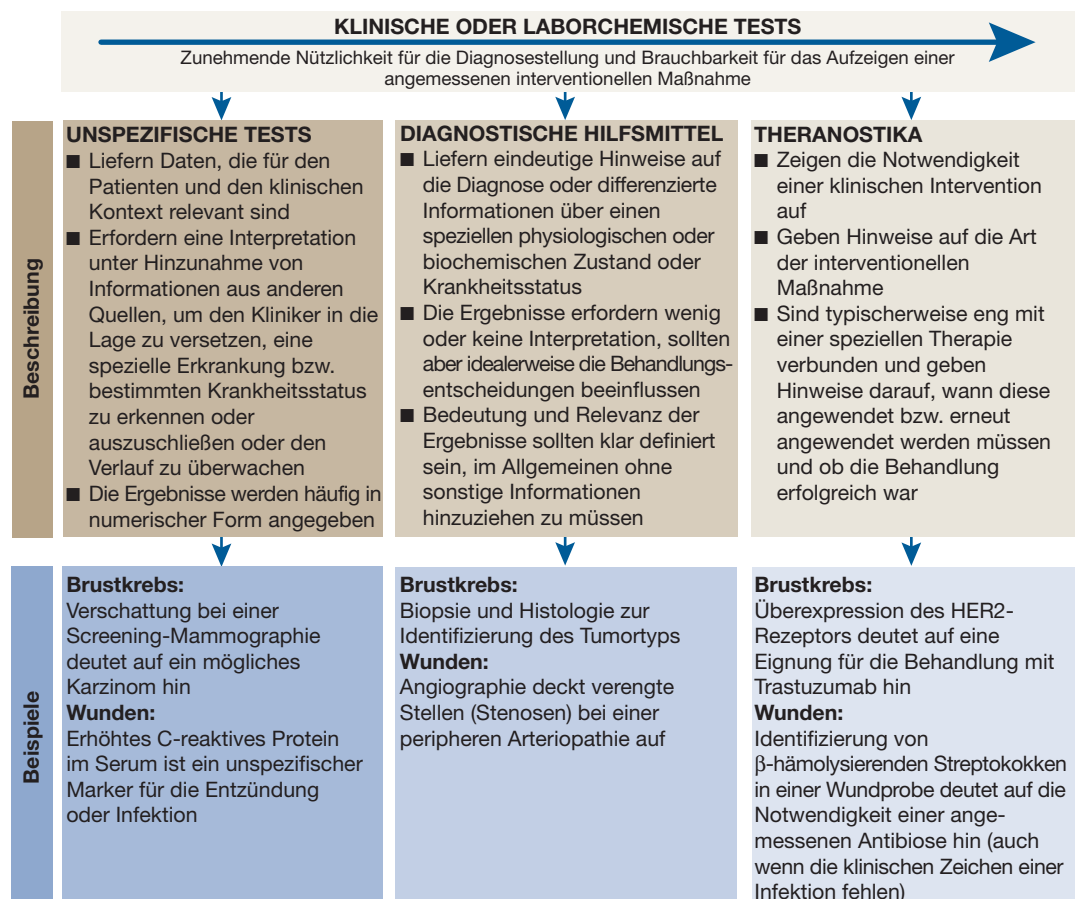
Manche Tests liefern Informationen, die kaum einer oder gar keiner Interpretation bedürfen und klar auf die Diagnose hinweisen (gewöhnlich ohne dass auf sonstige Quellen zurückgegriffen werden muss). Solche Tests werden im vorliegenden Dokument als **diagnostische Hilfsmittel** bezeichnet. Ein klassisches Beispiel eines diagnostischen Hilfsmittels ist der Schwangerschaftstest für zuhause, der bei Vorliegen einer Schwangerschaft das humane Choriongonadotropin (hCG) im Urin nachweist.

Manche Tests erlauben nicht unbedingt eine direkte Diagnosestellung, sondern liefern vielmehr sehr spezifische Informationen, die auf die Notwendigkeit (oder Nichteignung) einer bestimmten Therapie hindeuten. Diese Testverfahren werden als **Theranostika** bezeichnet. Die Entwicklung von Theranostika ist von besonderem Interesse für die Sozialversicherungsträger (Krankenversicherungen), da diese das Potential besitzen, um sicherzustellen, dass bestimmte Behandlungen nur speziell solche Patienten erhalten, die am ehesten von ihnen profitieren werden.



Bei der im Zusammenhang mit diagnostisch richtungsweisenden Tests verwendeten Fachterminologie mangelt es an Klarheit. Häufig sind verschiedene untereinander austauschbare Bezeichnungen in Gebrauch

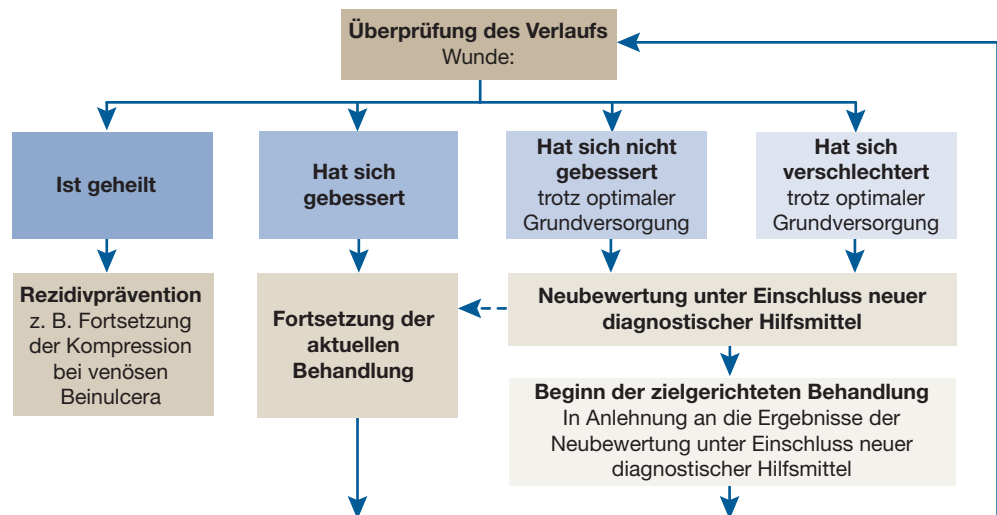
Abbildung 2 |
Klinische oder laborchemische Tests



DIE ROLLE NEUER DIAGNOSTISCHER HILFSMITTEL

Es ist essentiell, dass neue diagnostische Hilfsmittel im Rahmen eines integrativen, strukturierten Behandlungsansatzes in der Patientenversorgung zum Einsatz kommen, um sicherzustellen, dass immer eine angemessene Behandlung erfolgt. So müssten neue diagnostische Hilfsmittel idealerweise spezielle Modifikationen der Praxis oder Behandlung aufzeigen, die die Wunde zum Abheilen bringen sollen (Abbildung 3).

Abbildung 3 |
Potentielle Rolle neuer diagnostischer Hilfsmittel im Wundmanagement



Es kann Situationen geben, in denen die Anwendung dieser neuen diagnostischen Hilfsmittel bereits bei der ersten Beurteilung und Diagnosestellung angebracht ist, so z. B. bei einem Patienten, dessen Fall bereits bei der ersten Vorstellung durch eine Immunsuppression oder eine ungewöhnliche Ätiologie verkompliziert ist.

Da diagnostische Hilfsmittel an Zahl und Komplexität zunehmen, muss die Bestimmung des Zeitpunktes des Einsatzes, die Relevanz und die optimale Anwendungshäufigkeit für jedes dieser Hilfsmittel von der klinischen Erfahrung abhängig gemacht werden. Die Testverfahren sind bestimmungsgemäß einzusetzen und sollten nur dann durchgeführt werden wenn es möglich ist, auf das Ergebnis zu reagieren, d. h. die Behandlung des Patienten zu ändern.

Es erscheint eher unwahrscheinlich, ein diagnostisches Hilfsmittel für einen spezifischen Marker als Schlüssel zur Ermittlung der geeigneten Behandlung für **alle** nicht heilenden Wunden ausfindig machen zu können. Viel wahrscheinlicher wird es sein, dass eine Reihe von Markern (und darauf aufbauende diagnostische Hilfsmittel) ermittelt werden und dass die sequentielle Anwendung verschiedener diagnostischer Hilfsmittel am praktischsten und angemessensten ist.

Außerdem werden Behandlungsprotokolle benötigt, die festlegen, welche Tests routinemäßig angewendet werden können, für spezielle Wundtypen geeignet sind oder nur selektiv angewendet werden sollten, um kosteneffektiv zu sein.



Die Anwendung umfassender diagnostischer Testverfahren sollte nicht als Alternative zu einer sorgfältigen klinischen Beurteilung und Kontrolle des Patienten sowie der Wunde durch einen erfahrenen Kliniker angesehen werden



DIAGNOSTIK IN DER PRAXIS

Die Durchführung von Tests ist nur dann sinnvoll, wenn die Ergebnisse Einfluss auf die Behandlung des Patienten nehmen können

Aufgrund der Komplexität der Wundheilung ist es unwahrscheinlich, Probleme bei der Wundheilung an einem einzigen Marker festmachen zu können

Letztlich wird wohl ein ganzes Spektrum neuer diagnostischer Hilfsmittel benötigt werden, die in verschiedenen Heilungsstadien anwendbar sind. Manche Hilfsmittel werden möglicherweise das Testen auf verschiedene vernetzte oder miteinander in Verbindung stehende Marker beinhalten

DAS IDEALE DIAGNOSTISCHE HILFSMITTEL

Bei Patienten mit Wunden kommen neue diagnostische Hilfsmittel am wahrscheinlichsten zum Nachweis (und wahrscheinlich auch für die Quantifizierung) von Substanzen (wie an der Heilung beteiligten Molekülen) oder biologischen Faktoren (wie infektiösen Mikroorganismen) zum Einsatz.

Für die Maximierung ihrer Nützlichkeit und ihres Potentials für die Verbesserung der Behandlung von Wunden müssen neue diagnostische Hilfsmittel:

- von klinischer Relevanz sein
- sich für die Anwendung durch klinisch tätige Heilberufler unterschiedlicher Disziplinen und mit verschiedenen Fertigkeiten eignen, d. h. vom spezialisierten Arzt über die Gemeindefrankenschwester, ja in Einzelfällen sogar bis hin zum Patienten selbst bzw. einem den Patienten versorgenden Laienhelfer anwendbar sein
- exakt, zuverlässig, mit entsprechend hoher Empfindlichkeit gegenüber Veränderungen und mit reproduzierbaren Ergebnissen in der normalen Anwendung sein, nicht durch andere Substanzen in der Testprobe beeinflussbar und problemlos mit Referenztestmethoden korrelierbar sein
- zügig und einfach in der Anwendung sein
- einfach zu interpretieren sein – d. h. in der Lage sein, eindeutige Angaben über die Signifikanz des Ergebnisses und die Notwendigkeit der Einleitung oder Fortsetzung der Behandlung zu machen
- kosteneffektiv sein – z. B. die für das Abheilen benötigte Zeit, Personalstunden, Krankenhaus- oder Klinikkosten und/oder die Notwendigkeit von Interventionen reduzieren
- möglichst umweltschonend produziert und nach Gebrauch entsorgt werden.

Idealerweise sollten diese diagnostischen Hilfsmittel auch:

- einen einzelnen Marker oder ein einzelnes Molekül (bzw. eine Reihe von Markern) bestimmen und ein einziges Ergebnis liefern können
- Aussagen über die Heilungsaussichten machen können
- klar auf die Notwendigkeit (oder Unangemessenheit) einer speziellen Therapie hinweisen
- nicht invasiv sein und sich immer auf die gleiche Probe beziehen, die leicht zu entnehmen ist, erforderlichenfalls wiederholte Tests erlaubt und keine (oder nur eine minimale) Probenaufbereitung erfordert
- eine elektronische Ablesung ermöglichen (die einem Ablesen einer Skala oder farbbasierten Systemen vorzuziehen ist)
- vor Ort zu verwenden sein (d. h. am Krankenbett oder beim Patienten zuhause und nicht nur im Labor – siehe Tabelle 2, siehe Seite 10)
- hinreichend kosteneffektiv sein, um eine breite Akzeptanz in der täglichen Praxis zu finden
- autark sein, ohne dass teure Spezial-Hardware benötigt wird.



Auch wenn bei der Entwicklung eines vor Ort zu verwendenden Tests unüberwindbare Probleme auftreten, kann ein neues Labor-basiertes diagnostisches Hilfsmittel dennoch das Potential besitzen, einen signifikanten Beitrag zum Wundmanagement zu leisten

KOSTENEFFEKTIVITÄT

Diagnostische Hilfsmittel, die die Eignung einer Behandlung aufzeigen, können Anlass zu einer Veränderung hin zu einer effektiveren Therapieform sein und auf diese Weise die Behandlungszeit durch Förderung der Heilung verkürzen. So haben diese das Potential, die Personal- und Infrastrukturkosten zu reduzieren. Diagnostische Hilfsmittel können sich auch als hilfreich erweisen wenn sie die Nutzlosigkeit von teuren Behandlungen bei Patienten mit Wunden aufzeigen, bei denen keine Heilungsaussichten bestehen.



Langsam heilende Wunden stellen eine Belastung für das Gesundheitswesen dar und werden wohl in den Brennpunkt rücken, wenn es darum geht, neue diagnostische Hilfsmittel zu entwickeln



DIAGNOSTIK IN DER PRAXIS

Durch die Bereitstellung von spezifischen Informationen darüber, ob eine bestimmte Intervention geeignet oder wirksam ist, kann das ideale diagnostische Hilfsmittel zu einer zeitlich besser abgestimmten und zielgerichteten Versorgung beitragen

POTENTIELLE MARKER

5. Sibbald RG, Orsted H, Schultz G, et al. Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49(11): 24-51.

BOX 2 | Potentiell für die Analyse in Frage kommende Probentypen

- Wundflüssigkeit*
- Gewebe aus dem Wundbett, Wundrand oder gesunder Haut in der Wundumgebung
- Blut
- Proben aus abgenommenen Verbänden
- Urin
- Schweiß
- Speichel
- Haare/Nägel

*Die Gewinnung hinreichender Mengen von Wundflüssigkeit und die Standardisierung der Probengewinnung stellen eine Herausforderung dar

Derzeit werden verschiedene Marker erforscht, auf die neue diagnostische Hilfsmittel zur Anwendung in der Wundversorgung aufbauen könnten (Box 1) und laufende Forschungen werden wahrscheinlich noch weitere ermitteln. Die diagnostischen Hilfsmittel der Zukunft können die Untersuchung systemischer Marker beinhalten, z. B. solche, die in Blut, Urin oder Schweiß vorliegen, sowie diejenigen, die in Wundflüssigkeit oder Geweben zu finden sind (Box 2).

BOX 1 | Marker, die auf die Anwendung bei Wunden hin untersucht werden

- Bakterienlast/spezielle mikrobielle Spezies/Biofilme
- Zytokinfreisetzung als Reaktion auf spezielle mikrobielle Antigene
- DNA – z. B. Genpolymorphismen, die eine Anfälligkeit für Krankheiten, schlechte Heilung oder Infektionen zeigen
- Enzyme und ihre Substrate – z. B. Matrix-Metalloproteinasen und extrazelluläre Matrix
- Freiliegender Knochen
- Wachstumsfaktoren und Hormone – z. B. Thrombozyten-abgeleiteter Wachstumsfaktor (PDGF), Sexualsteroidhormone (Androgene/Östrogene), Schilddrüsenhormone
- Immunhistochemische Marker – z. B. Integrine, Chemokin-Rezeptoren und transformierende Wachstumsfaktor beta II-Rezeptoren zur Überwachung des Heilungszustandes
- Inflammatorische Mediatoren – z. B. Zytokine und Interleukine zur Überwachung des Heilungszustandes und Steuerung des Einsatzes entzündungshemmender Behandlungen
- Stickoxid
- Ernährungsfaktoren – z. B. Zink, Glutamin, Vitamine
- pH der Wundflüssigkeit
- Reaktive Sauerstoffspezies
- Temperatur
- Transepidermaler Wasserverlust über die Haut in der Wundumgebung

Bevor ein potentieller Marker zu einem diagnostischen Hilfsmittel entwickelt werden kann, muss das Verhältnis zwischen Marker und Wund-/Patienten-Outcomes geklärt und validiert werden (Abbildung 6, siehe Seite 10). Dies an sich erfordert schon verbesserte Methoden zur Beurteilung der Auswirkung von Interventionen auf Patienten und Wunden einschließlich der Entwicklung validierter Ersatzendpunkte für den Einsatz anstelle des herkömmlichen Endpunktes für Wundverschluss/-heilung.

Forschungen werden auch dafür angestellt werden müssen, um die Zusammenhänge zwischen einigen der potentiellen Marker zu charakterisieren. Zum Beispiel können Schwankungen des pH-Wertes in der Wunde möglicherweise die Enzymaktivität (z. B. von Proteasen) beeinflussen, so dass Messungen der Enzymaktivität möglicherweise nicht relevant sind wenn sie nicht zuvor auf den pH-Wert bereinigt wurden.

Es sind noch beträchtliche Forschungsarbeiten erforderlich bevor validierte diagnostische Hilfsmittel für die Anwendung in der Wundversorgung vollständig entwickelt werden können

Eine Infektion kann die Heilung verzögern und mögliche Ansätze für diagnostische Hilfsmittel zu deren Nachweis sind unten beschrieben. Ebenfalls diskutiert werden die zugrundeliegenden Prinzipien und die Implikationen diagnostischer Hilfsmittel, die die Enzymaktivität oder Stickoxide analysieren.

POTENTIELLE MARKER FÜR INFEKTIONEN

Neben dem pathogenen Potential eines bestimmten Mikroorganismus kann auch die Bakterienlast einer Wunde erhebliche Auswirkungen auf die Heilungsrate haben. Trotzdem heilen viele Wunden zufriedenstellend – obwohl sie eine signifikante Zahl von Bakterien enthalten. Die Fähigkeit des Immunsystems des Patienten, mit Bakterien in der Wunde fertigzuwerden (Wirtsantwort) und die Zahl und Art der beteiligten Bakterien bestimmen im Wesentlichen, ob sich klinische Probleme entwickeln werden.

Aktuelle Praxis

Die Diagnose einer Infektion wird gewöhnlich anhand der klinischen Zeichen bzw. Symptome gestellt und meist durch laborchemische Tests gesichert (deren Ergebnisse jedoch erst Stunden oder Tage später vorliegen können)⁵. Diese Tests unterstützen den Kliniker in der Ermittlung der vorliegenden Organismen (Box 3, siehe Seite 8) und ihren besonderen antibiotischen Empfindlichkeiten.

Der Einsatz von laborchemischen Tests ist mit Wartezeiten bis zum Vorliegen der Ergebnisse verbunden. Für Patienten, die dringlich eine antibiotische Behandlung bei lebensbedrohlichen oder



6. Percival SL, Bowler PG. Biofilms and their potential role in wound healing. *Wounds* 2004; 16(7): 234-40.
7. James GA, Swogger E, Wolcott R, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008; 16(1): 37-44.
8. Ladwig GP, Robson MC, Liu R, et al. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 26-37.

BOX 3 | Aktuelle laborchemische Methoden für die Identifikation und Quantifizierung von Bakterien

- **Gram-Färbung** – eine Färbetechnik, die in der Aufbereitung von Proben zur mikroskopischen Untersuchung verwendet wird und die Hinweise auf die vorläufige Identität und klinische Signifikanz der Mikroorganismen liefern kann; kann möglicherweise auch vage Angaben zur Zahl/Menge machen
- **Semi-quantitative Analyse** – für die Kultur und Identifizierung von Bakterien mit nur beschränkter Aussagekraft zur Zahl/Menge; sie erlaubt aber z. B. Aussagen über ein leichtes, mäßiges oder starkes Wachstum
- **Quantitative Analyse** – für die Kultur und Identifizierung von Bakterien mit Aussagen über die Zahl/Menge von kolonienbildenden Einheiten (CFU) (d.h. Bakterien) pro Gramm Gewebe oder mm³ Eiter

extremitätengefährdenden Wundinfektionen benötigen, bedeutet dies, dass eine empirische Anwendung von wahrscheinlich Breitspektrumantibiotika erfolgen muss bis die Ergebnisse vorliegen. Dies kann bedeutungsschwere Folgen für die Entwicklung einer Antibiotikaresistenz und das Auftreten von nosokomialen Infektionen haben. Für andere Patienten mit weniger schweren Problemen kann das Warten auf die Laborergebnisse bedeuten, dass sich die Behandlung – und somit auch die Heilung – weiter verzögern.

Ein diagnostisches Hilfsmittel bei Infektionen

Die Hauptproblematik im Zusammenhang mit diagnostischen Tests liegt für die im Management von Wundinfektionen tätigen Kliniker derzeit in den unvermeidlichen Verzögerungen bis zum Vorliegen der Laborergebnisse sowie in der Probengewinnung. Daher müsste ein diagnostisches Hilfsmittel, das das Potential besitzt, sich im Management von Wundinfektionen als hilfreich zu erweisen:

- einfach, zügig und am Krankenbett bzw. vor Ort einsetzbar sein
- keine invasive Probengewinnung erfordern
- quantitative (d. h. zur Menge) und/oder qualitative (d. h. zu Typ und/oder Toxinproduktion) Informationen über die Bandbreite der Mikroorganismen einschließlich Bakterien liefern.

Besondere Herausforderungen für ein derartiges diagnostisches Hilfsmittel liegen in:

- der Sicherstellung, dass die Proben ein genaues Bild davon liefern, was sich in der Tiefe der Wunde abspielt und ob ein Biofilm (Box 4) vorhanden ist, also nicht nur die Wundoberfläche Berücksichtigung findet
- der Festlegung der Schwellenwerte, die jedem Marker zugeordnet werden sollten und die die Notwendigkeit einer Intervention anzeigen.

Sonstige Ansätze zur Entwicklung diagnostischer Hilfsmittel für den Einsatz bei Wundinfektionen könnten den Nachweis von Biofilmen und die Beurteilung der Wirtsantwort beinhalten.

Auch wenn neue diagnostische Hilfsmittel für Wundinfektionen verfügbar werden, ist es wahrscheinlich, dass für die Bestimmung der antibiotischen Empfindlichkeit oder für die Genotypisierung von Mikroorganismen zum Zweck der Infektionskontrolle noch eine mikrobielle Kultur angelegt werden muss.

BOX 4 | Biofilme

Sobald sich mobile (planktonische) Bakterien an eine Oberfläche angeheftet haben, z. B. in einer Wunde, können sich diese in einen als Glykokalyx bezeichneten Schutzfilm einhüllen und einen Biofilm bilden. Der Biofilm schützt die Bakterien vor antibakteriell wirksamen Substanzen und dem Immunsystem⁶.

Die Analyse von Wundbiopsien unter dem Laser- oder Elektronenmikroskop hat bei 60% der untersuchten Proben Biofilme ergeben⁷. Es wird spekuliert, dass die Entfernung von Biofilmen vielleicht die Heilung beschleunigen und erklären könnte, warum ein Debridement bei chronischen Wunden den Heilungsprozess plötzlich voranbringen kann.

Derzeit gibt es keine Routinemethode zum Nachweis von Biofilmen: sie sind mit bloßem Auge nicht sichtbar und Kulturtechniken können nicht sicher bestätigen, ob möglicherweise gewachsene Bakterien einen Biofilm gebildet haben. Es sind weitere Forschungen erforderlich, um den Zusammenhang zwischen Bakterien, Biofilmen und Wundergebnissen zu ermitteln.

POTENTIELLE DIAGNOSTIK AUF DER GRUNDLAGE DER ENZYMAKTIVITÄT

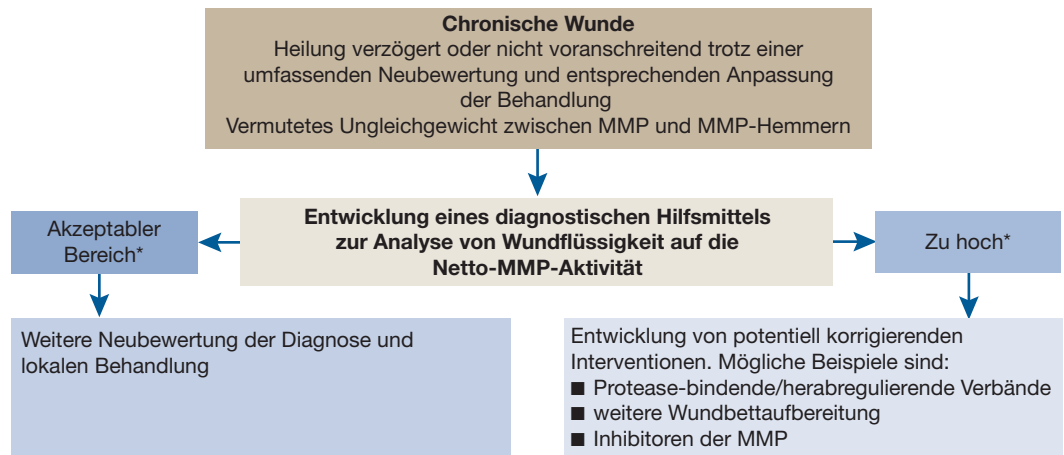
Einige der vielen an der Wundheilung beteiligten Enzyme bewirken eine Umstrukturierung der extrazellulären Matrix, einem die Zellen stützenden Gerüst. Dazu gehören die Matrix-Metalloproteinasen (MMP).

Studien haben aufgezeigt, dass die Wundheilungsrate mit der Interaktion von MMP und Inhibitoren dieser Enzyme in der Wundflüssigkeit verbunden zu sein scheint. Die Forschungsarbeiten legen nahe, dass gut heilende Wunden eine niedrigere Gesamt-MMP-Aktivität haben als diejenigen, die schlecht heilen⁸. Folglich kann ein Test, der diese Informationen problemlos liefert, klinisch hilfreich für die Vorhersage sein, wie gut eine Wunde mit Wahrscheinlichkeit heilen wird und ob eine Intervention, die die Netto-MMP-Aktivität modifiziert, hilfreich sein kann (siehe Abbildung 4 für ein hypothetisches Beispiel).

Abbildung 4 |
Hypothetisches
diagnostisches
Hilfsmittel, das die
Netto-MMP-Aktivität in
der Wundflüssigkeit
analysiert

ACHTUNG: Dies ist NUR ein hypothetisches Beispiel. Die erwähnten Interventionen erfordern erhebliche weitergehende Untersuchungen zur Erforschung und Klärung ihrer Rolle in diesem Kontext.

*Diese Bereiche müssen noch vollständig bestimmt werden.



9. Schultz G, Stechmiller J. Wound healing and nitric oxide production: too little or too much may impair healing and cause chronic wounds. *Int J Low Extrem Wounds* 2006; 5(1): 6–8.

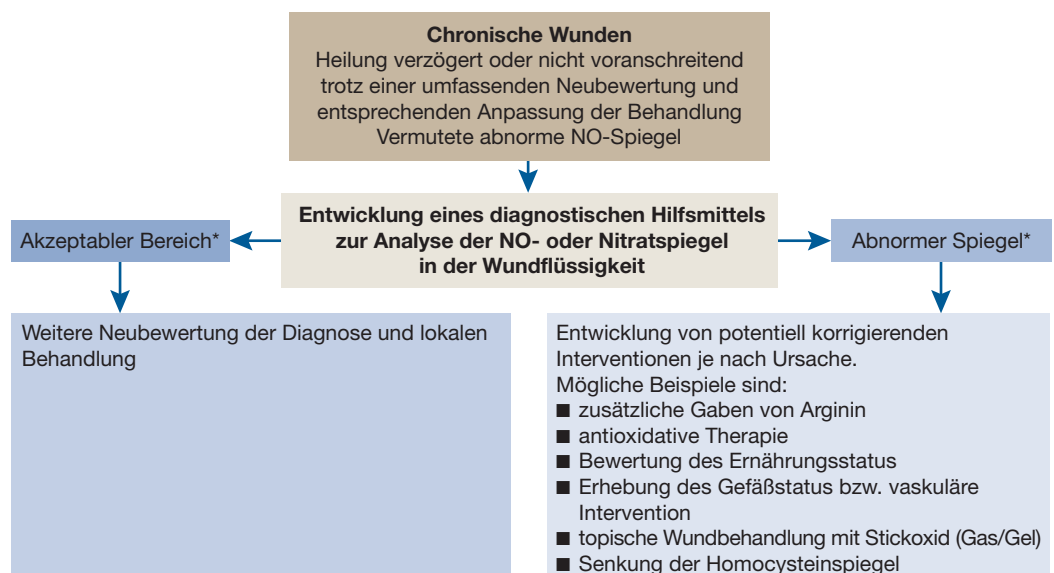
POTENTIELLE DIAGNOSTIK AUF DER GRUNDLAGE DER STICKOXIDSPIEGEL

Stickoxid (NO) wird im Körper aus der Aminosäure Arginin produziert. Diese ist an zahlreichen physiologischen Prozessen einschließlich der Wundheilung beteiligt⁹. Abnorme Stickoxidspiegel sind mit einigen Faktoren assoziiert, die wiederum selbst bekanntermaßen mit einer eingeschränkten Wundheilung, z. B. Mangel-/Fehlernährung, Diabetes mellitus, Kortikosteroidtherapie, Ischämie und Rauchen assoziiert sind. Wenn weitere Forschungsarbeiten bestätigen, dass NO oder dessen Metaboliten des NO (Nitrate) für die Wundheilung wichtig sind, könnte ein diagnostisches Hilfsmittel, das NO oder Nitrate in Wundflüssigkeit nachweist, klinisch bedeutsam für die Vorhersage von Wundergebnissen sein und Interventionen zur Veränderung der NO-Spiegel in der Wunde könnten durchaus nutzbringend sein (siehe Abbildung 5 für ein hypothetisches Beispiel).

Abbildung 5 |
Hypothetisches
diagnostisches
Hilfsmittel, das die
Stickoxidspiegel in der
Wundflüssigkeit
analysiert

ACHTUNG: Dies ist NUR ein hypothetisches Beispiel. Die erwähnten Interventionen erfordern erhebliche weitergehende Untersuchungen zur Erforschung und Klärung ihrer Rolle in diesem Kontext.

*Diese Bereiche müssen noch vollständig bestimmt werden.



DIAGNOSTIK IN DER PRAXIS

Ein entscheidender Faktor in der Entwicklung neuer und nützlicher diagnostischer Hilfsmittel wird der Nachweis sein, dass interventionsinduzierte Veränderungen bei den untersuchten Markern mit bedeutsamen klinischen Vorteilen korrelieren

Tabelle 2 | Vergleich der Testlokalisationen

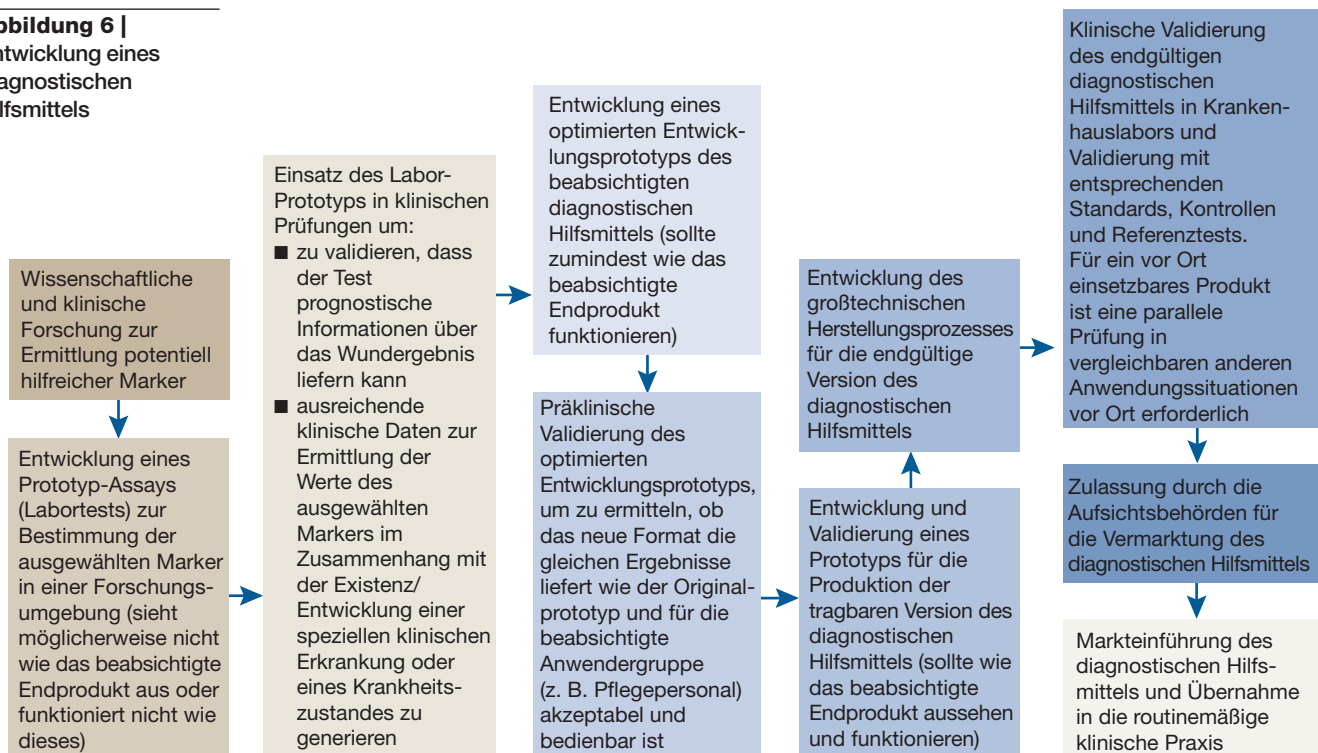
Die Testlokalisation, d.h. der Ort, an dem der Test durchgeführt wird, wird größtenteils durch die Komplexität des Tests, die Notwendigkeit einer Spezialausrüstung und die Zeit bis zum Vorliegen der Ergebnisse bestimmt. Ein diagnostisches Hilfsmittel, das sich problemlos von einem Laien außerhalb der Klinik anwenden lässt, bietet viele praktische Vorteile für den Patienten und Kliniker. Zum Beispiel könnte er die Notwendigkeit des Transports klinischer Proben (oder des Patienten selbst) überflüssig machen und damit auch noch andere potentielle Probleme lösen, die sich z. B. aus der relativ instabilen Natur mancher der zu bestimmenden Marker ergeben.

Charakteristikum	Testort		
	Zentrallabor	Klinik oder Krankenbett	Anwendung durch den Verbraucher (Patient)
Bediener	Hochqualifiziert und geschult	Minimal geschult	Ungeschult
Hardware	Komplex, anspruchsvoll	Beschränkt	Grundausrüstung (wenn überhaupt), in das Produkt integriert
Testmenü	Möglicherweise sehr breit angelegt	Beschränkt	Nicht vorhanden – einzelner Analytiker; integriertes Ergebnis für eine einzelne Indikation
Datenbericht-erstattung	Daten werden nur berichtet, es wird keine Diagnose angeboten oder Behandlung vorgeschlagen	Datenbericht eng verbunden mit einer beschränkten Zahl von Diagnosen	Keine Generierung von Rohdaten, nur grundlegendes Ergebnis oder diagnostische Schlussfolgerung
Ein-/Ausgangszeit (Bearbeitungszeit)	Variabel – Stunden bis Tage	Rasch – auf Ergebnis muss nicht lange gewartet werden	Schnell – sofort oder innerhalb von 15 Minuten
Probentyp	Potential für die Analyse unterschiedlicher Probentypen	Beschränkte Probentypen	Einzelne nicht-invasiv gewonnene Probe, z. B. Urin/Speichel
Probenaufbereitung	Gewisse manuelle Aufbereitung möglich, Betonung auf Automatisierung	Beschränkt	Nicht möglich, wenn nicht in Produkt integriert

ENTWICKLUNG EINES DIAGNOSTISCHEN HILFSMITTELS

Die Entwicklung eines diagnostischen Hilfsmittels (Abbildung 6) stellt eine riesige Herausforderung für alle Beteiligten dar und ist potentiell sehr teuer. Die Industrie wird sicherstellen müssen, dass im Handel erhältliche Systeme durch klare und aussagekräftige Ergebnisse Vertrauen und Glaubwürdigkeit schaffen. Die Kosten des Produktes werden natürlich auch eine Rolle spielen und mit darüber entscheiden, ob es Eingang in die klinische Praxis finden wird.

Abbildung 6 | Entwicklung eines diagnostischen Hilfsmittels



Je einfacher das diagnostische System um so wahrscheinlicher ist dessen breiter Einsatz. Soweit praktikabel müssen diagnostische Hilfsmittel in die Klinik oder zum Patienten nach Hause mitnehmbar sein, um sicherzustellen, dass Patienten mit Wunden die optimale Versorgung erhalten