

Wirkeffizienz von Hyaluronsäure bei diabetischen Fußulzera – Reaktivierung stagnierender Wunden

Aktive Wundauflagen bieten nicht nur eine direkte Barrierefunktion, sondern können sehr wesentlich auf das Wundbett einwirken. Exsudative Elemente werden durch sie entweder absorbiert oder nach extern transferiert, um eine Mazeration der Wundumgebung zu verhindern.

Hyaluronsäure ist einer der Hauptbestandteile der extrazellulären Matrix. Sie ist ein natürlich vorkommendes, allgegenwärtiges Glykosaminoglykan, das in vielen Organen und Geweben des menschlichen Körpers, einschließlich Haut, Gelenken und Augen vorkommt.^{4,13,22,34,50} Synonym wird der Begriff Hyaluronsäure auch als "Hyaluronan" oder "Hyaluronat" oder „Natrium-Hyaluronat“ bezeichnet. Eine weitere, veresterte Variante von reiner Hyaluronsäure ist HYAFF®, ein Hyaluronsäure-Benzylester.^{13,46,54}

Hyaluronsäure spielt eine Schlüsselrolle in allen grundlegenden Phasen des hochkomplexen Wundheilungsprozesses.^{4,16,44,45,57} Sie wirkt bei Entzündung, Granulation, Angiogenese und Reepithelisierung mit, topisch zugeführt ist sie in der Lage, den Wundheilungsprozess zu reorganisieren und eine Chronifizierung der Wunde zu verhindern.^{3,4} Zudem nimmt sie eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Gewebefeuchtigkeit ein. Wegen ihrer hygroskopischen Eigenschaften kann sie die Homeostase im Wundbett aufrechterhalten, was für alle Stadien der dermalen Regeneration entscheidend ist.^{4,5,13}

Hyaluronsäure ist in verschiedenen Applikationsformen für flache, oberflächliche als auch für tiefere Wundhöhlen erhältlich.^{8,9,10,33,39,46} In der Wundversorgung spielte der Einsatz von Hyaluronsäure in Deutschland inzwischen eine immer stärkere Rolle.^{16,26,27,44,45} Es sind mittlerweile antimikrobielle, synergetische Wirkstoffkombinationen verfügbar, welche die Verwendung der Hyaluronsäure selbst bei infizierten Wunden ermöglichen.^{2,8,9,21} Für den Erfolg derartiger Wundauflagen ist es essentiell, dass Beläge zuvor möglichst vollständig entfernt werden, damit der Wirkstoff durch unmittelbaren Kontakt mit dem Wundgrund seine Wirkung vollständig entfalten kann.

Die Fülle an international verfügbarer Literatur (siehe chronologische Literaturliste) zur diabetisch bedingten Wundversorgung verdeutlicht, welche wichtige Funktion die Hyaluronsäure bei der lokalen Therapie, nicht nur bei diabetischen (Fuß-)Ulzera, einnimmt.^{14,22,23,24,37,38,50} Aufgrund ihres modernen Herstellungsprozesses (Bakterienfermentation) sowie der technologischen Möglichkeit, heutzutage Hyaluronsäure unmittelbar mit antiseptischen Additiven zu kombinieren, eröffnen sich immer mehr Möglichkeiten für unterschiedlichste Indikationsbereiche bei der lokalen Wundtherapie.^{47,48,50} Und so können die folgenden klinischen Leistungsaspekte der Hyaluronsäure als Wirkstoff in der Wundtherapie nachweislich konstatiert werden:

- als extrazelluläre Matrix ist sie bioaktiv und biologisch abbaubar^{4,13,24}
- sie stimuliert die Wundheilung^{40,41}
- sie beschleunigt die Wundgrößenreduktion^{44,45,54,55,56}
- sie erhöht die vollständigen Wundheilungsraten^{51,52,53}
- sie ist wirksam bei der Behandlung von indolenten diabetischen Fußulzera.^{16,26,27,30,31,32,33,34,55,58}

Für die lokale Wundtherapie stehen inzwischen diverse hyaluronsäurehaltige Produkte zur Auswahl, die sich jedoch hinsichtlich ihrer Eigenschaften und ihrer Anwendungsspektren wesentlich unterscheiden können (Tab. 1).

Tab. 1: Die Eigenschaften verfügbarer Wundversorgungsprodukte auf Hyaluronsäurebasis (für akute und chronische Wunden) ^{7, 8, 9, 13, 32, 39, 46}

Handelsname	Hersteller	Applikationsform	Form der Hyaluronsäure	Antiseptisches Additiv	Degradierbar	Antimikrobieller Effekt	Einsatz bei infizierten Wunden	Reinigungsfunktion	Exsudatmanagement	Geeignete Exsudatmenge	Geeignete Wundtiefe
Hyiodine® HA	Contipro, Deutschland	Fluid	Sodium - Hyaluronat	Jod-Komplex	X	✓	✓	✓	X	gering bis hoch	oberflächlich & tief
Sorelex® HA	Contipro, Deutschland	Wundauflage	Sodium -Hyaluronat	Octenidin	X	✓	✓	✓	✓	moderat bis hoch	oberflächlich
Hyalogran®	Anika Therapeutics, Italien	Mikrogranulat	HYAFF® & Natriumalginat	X	X	X	(✓)*	X	X	hoch	tief
Hyalofill®	Anika Therapeutics, Italien	Matrix	HYAFF®	X	✓	X	X	X	X	hoch	oberflächlich
Hyalo4® Regen	Fidia, Italien	Bioaktives Pad	Sodium-Hyaluronat + Pferdekollagen	X	✓	X	X	X	X	moderat bis stark	oberflächlich
Hyalomatrix®	Anika Therapeutics, Italien	Wundauflage	HYAFF®	X	X	X	X	X	X	gering bis hoch	oberflächlich & tief
Textus Heal®	Rogg, Deutschland	Sprühverband	Sodium-Hyaluronat	X	✓	X	X	X	X	gering	oberflächlich

*in Kombination mit der entsprechenden Infektionsbehandlung

Wirtschaftlichkeit in der Wundtherapie

Bei Betrachtung der Wirtschaftlichkeit einer lokalen Wundtherapie, spielen insbesondere die Wundheilungsrate, die Behandlungsdauer und die Wechselintervalle eine Rolle. Gerade Wunden ohne Abheilungstendenz können sich aufgrund ihrer Behandlungsdauer als sehr kostenintensiv darstellen, weil in solchen Fällen unter Umständen diverse Therapieoptionen ausprobiert werden müssen, bis sich gegebenenfalls signifikante Fortschritte im Heilungsverlauf erzielen lassen. Wie randomisierte Vergleichsstudien belegen, kann Hyaluronsäure einen entscheidenden Beitrag zu einer erfolgreichen Wundtherapie leisten, so dass neben dem klinischen Outcome des möglichen Wundverschlusses auch eine schnellere Abheilungsgeschwindigkeit erzielt werden kann.^{57, 58} Unter Berücksichtigung etwaiger Behandlungsalternativen und aller wundheilungsfördernden lokalen Faktoren, kann der Einsatz von Hyaluronsäure mit antiseptischen Additiv in der Wundtherapie wirtschaftlicher sein, als andere therapeutische Optionen.^{1,2,5} Auch vor dem Hintergrund, dass innovative hyaluronsäurehaltige Wundauflagen inzwischen ein sehr attraktives Preis-Leistungsverhältnis aufweisen, welches aktiven Wundauflagen anderer Kategorien in nichts nachsteht.⁷

Universitätsklinikum Mannheim - Wundambulanz

Nachfolgend soll ein konkreter Fall an der Universitätsmedizin Mannheim vorgestellt werden, der erfolgreich mit einer neuartigen, mehrschichtigen Wundauflage therapiert wurde, deren Aktivschicht die Vorteile von Hyaluronsäure und Octenidin vereinigt (Abb. 1 - Handelsname Sorelex® HA). Octenidin ist hierbei als unverzichtbares Antiseptikum eine synergetische Komponente und verhindert eine Bakterienproliferation, vor allem in der Reinigungsphase.^{9,11} Der Vorteil des spezifischen Antiseptikums besteht darin, dass es nicht wie bei silberhaltigen Wundauflagen zu einer verzögerten Reepithelisierung der Wunde kommt.^{15,20,42} Wissenschaftliche Daten



Abb. 1: Anwendung Bioaktive Wundauflage aus Hyaluronsäure & Octenidin

zeigen, dass das Antiseptikum Octenidin – bei einheitlicher Wirkintensität – für Keratinozyten und Fibroblasten weniger toxisch ist und zu einer schnelleren Wundheilung führt.^{6,15,18} Zudem dringt Octenidin nicht in das Wundgewebe ein, ist in Wundauflagen über längere Zeiträume sicher einsetzbar und weist bei der Schmerz- und Wundgrößenreduktion eine höhere Wirksamkeit auf.^{17,25,28,29,42}

Nachstehende Abbildung (Abb. 2) zeigt den Aufbau der mehrschichtigen Wundauflage, deren weiße, adhäsive Aktivschicht direkt auf die Wunde gelegt wird. Beim Entfernen sorgt eine Gitterstruktur für eine Art mechanisches Debridement und damit für ein Entfernen der Beläge und eine Reinigung der Wunde. Etwaiges Exsudat kann im Bedarfsfall von der dritten Schicht der Wundauflage vertikal an einen Sekundärverband abgeführt werden.

Charakteristische Wunden bei Patienten mit Diabetes sind diabetische Fußulzera, die im weiteren Verlauf mit einer Amputation enden können, wie beim vorliegenden Fall an der Mannheimer Universitätsmedizin.

Tab. 2: Deskriptive Parameter des Patientenstatus

◆ Demographie:	Männlich, 52 Jahre, Orthese li Vorfuß, mittels Rollstuhl mobil
◆ Co-Morbiditäten:	Diabetes mellitus Typ 2 seit 23 Jahren, diabetische Neuropathie und Retinopathie, arterielle Hypertonie, beidseitige arterielle Verschlusskrankheit vom Becken- und Unterschenkeltyp, chronisch venöse Insuffizienz 2-Gefäßversorgung links und V.a. Charcot Fuß links
◆ Status:	D5-Amputation mit intraoperativer Reinnadelangiografie und PTA der A. tibialis anterior links (crurale Eingefäßversorgung) vor 3 Jahren mit anhaltendem, guten postinterventionellem Ergebnis, Zehenamputation D2 links bei Z.n. freiliegendem DIP vor 2 Jahren und Mittelfußamputation nach Lisfranc vor 1 Jahr, PTA (ATA) rechts vor 1 Jahr und vor 6 Jahren, mehrmalige lokale Revisionen li. Fuß (Knochensequester) 20/21 bei rez. Ulzeration li. Fuß plantar, aktuelle Angiografie ohne Interventionsnotwendigkeit
◆ Wundsituation:	Rezidivierende Druckulzera beidseit bei DFS
◆ Pflegerische Vorgaben für die Wundversorgung:	Einsatz einer mehrschichtigen Wundauflage, Wirkstoffkombination: (Hyaluronsäure und Octenidin), Wechsel der Hyaluron-Wundauflage 2 x wöchentlich in Abhängigkeit der Sekretion durch bekannten, externen Pflegedienst
◆ Behandlungszeitraum mit Hyaluron:	23 Wochen
◆ Finales klinisches Resultat:	Nahezu Wundverschluss
◆ Zufriedenheit mit der Wundauflage:	Sehr hoch bei Patient und Behandler

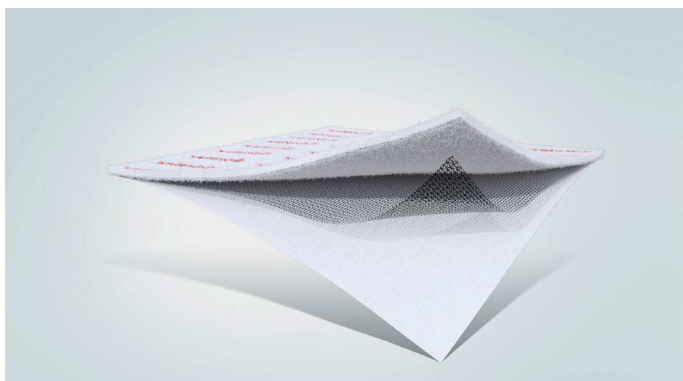


Abb 2: Aufbau: Aktiv-, Gitter-, Transferschicht⁹
Bioaktive Wundauflage aus Hyaluronsäure & Octenidin

Ziel der Therapiekonzepte, die in der Wundambulanz im Universitätsklinikum Mannheim verfolgt werden, sind einen an die Erfordernisse des Patienten ausgerichteten Behandlungsplan zu erstellen und eine komplikationsarme Abheilung der Wunde anzustreben. Die Entscheidung für die nachfolgende Therapiemaßnahme – Einsatz einer hyaluronsäurebasierten Wundauflage – wurde aufgrund der komplizierten Wundsituation gemeinsam mit dem Patienten getroffen. Auch unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit schien eine Umstellung auf ein Hyaluronsäure basiertes Produkt angebracht, weil seit über zwei Monaten mit anderen Maßnahmen und Alternativprodukten keinerlei Fortschritt in der Wundheilung festgestellt werden konnte.¹⁹

Behandlungserfolg mit Hyaluronsäure und Octenidin

Der Patient wurde zuvor - bis zum Einsatz der von uns empfohlenen bioaktiven Wundauflage - mit einem Enzymalgengel sowie einem Sekundärverband mit einem hydrofaserbeschichtetem Polyurethan-Schaumverband versorgt (T₀). Seitens des universitären Wundzentrums wurde die Umstellung auf eine Wundtherapie mit Hyaluronsäure und dem antiseptischen Additiv Octenidin verordnet. Wegen erhöhter Sekretion musste im weiteren Verlauf zunächst eine superabsorbierende Kompresse eingesetzt werden. Aufgrund der Corona-Pandemie wurde der Patient hauptsächlich in seiner häuslichen Umgebung von einem ambulanten Pflegedienst



Abb. T₀ (Tag 1):
Beginn der Wundbehandlung mit einer Wundauflage mit Hyaluronsäure & Octenidin und einer sekundären, superabsorbierenden Kompresse (Wundgröße: 2,6 cm x 5,7 cm, Tiefe: 0,3 cm)

versorgt. Sekretionsabhängig wurde ein Verbandwechsel alle 2-3 Tage vorgenommen. Der Patient stellte sich in unregelmäßigen Abständen immer wieder im universitären Wundzentrum vor, so dass eine Bilddokumentation des Behandlungsverlaufs vorgenommen werden konnte.

Beim Start unserer Behandlung wurde der initiale Biofilm mittels antiseptischer und mechanischer Wundreinigung entfernt. Mit dem Wechsel auf die nachfolgend beschriebene, bioaktive Wundauflage, konnte in der Folge ein vitaler Wundgrund dokumentiert werden, wobei im lateralen Bereich noch Fettnekrosen vorhanden waren. Der Wundrand zeigte sich leicht erhaben und gespannt. Auch Keratosen waren vorhanden.

Wegen erhöhter Sekretion und damit verbundener Mazeration Gefahr wurde auf einen deutlichen Überstand der Hyaluronsäure-Wundauflage als Wundrand- und Umgebungsschutz geachtet und zusätzlich eine superabsorbierende Kompresse verwendet. Als Begleittherapie wurde eine Druckentlastung sowie eine Hautpflege bei leichter Kompression (CCL 1) empfohlen.

Bei der erneuten Vorstellung zur Kontrolle wurden eine signifikant, kleinere Wundfläche, ein deutlich reduzierter Wundfoetor, eine regrediente Sekretion sowie Epithelisationszeichen am Wundrand, dokumentiert (T₁). Innerhalb von 12 Tagen konnte eine Wundgrößenreduktion von 28 % erreicht werden.



Abb. T₁ (Tag 12):
Wundvisite, Verbesserung der Wundsituation.



Abb. T₂ (Tag 19):
Deutlicher Fibrinbelag und Wundrandmazeration. Grund: Zwischenzeitlich 2-malige Behandlung mit hydrophober Wundauflage, da die Hyaluron-Wundauflage beim Pflegedienst vorübergehend nicht verfügbar war. Erneute Behandlungsaufnahme mit Hyaluronsäure & Octenidin und sekundärer, superabsorbierender Kompresse (kein Debridement). (Patientenfoto)

Nachdem aus unerklärlichen Gründen eine Verfügbarkeit der Hyaluronsäure-Wundauflage beim Pflegedienst kurzzeitig nicht gegeben war, wurden zwei abweichende Verbandswechsel mit einer hydrophoben Wundauflage durchgeführt. Vermutlich korrelierend mit zu langen Wechselintervallen.

Das dabei erstellte Privatfoto des Patienten zeigt hierunter einen deutlichen Fibrinbelag auf der Wunde, verstärktem Wundgeruch und zunehmender Sekretion. Auch eine Mazeration der Wundumgebung war zu verzeichnen (T₂).

Sobald die hyaluronsäurehaltige Wundauflage wieder verfügbar war, zeigten sich nach deren erneutem Einsatz, eine sofortige Verbesserung und starke Abheilungskennzeichen. Bei der Wundvisite wurde ein vitaler, granulierender Wundgrund mit verringertem Fibrinbelag vorgefunden. Es war kein Biofilm mehr ersichtlich. Ein Wundfoetor wurde nicht festgestellt. Eine mäßige, deutlich regrediente Sekretion und eine zunehmende Epithelisation zeigten den wiedereinsetzenden Erfolg dieser Lokalthherapie innerhalb von sieben Tagen (T₃).

Als sehr hilfreich erwies sich die Reinigungswirkung, die der Gitterschicht dieser Wundauflage zugeschrieben wurde. Aufgrund mangelnder Patienten-Compliance (ungewollte, erhöhte Mobilisation) kam es in der Folge zu einer deutlichen Befundverschlechterung mit Taschenbildung lateral. Bei der Wundinspektion konnte ein Knochenkontakt mit losen Knochenfragmenten festgestellt werden (Charcot). Zudem zeigte sich eine eitrige Sekretion und zunehmender Wundfoetor (T₄).



Abb. T₃ (Tag 26): Wundvisite, gute Granulation, weiter mit der Behandlung von Tag 19.



Abb. T₄ (Tag 56): Taschenbildung lateral mit Knochenkontakt und losen Knochenfragmenten bei Charcot-Fuß. Grund: vermehrte Mobilität/Belastung. Maßnahme: Stationäre, chirurgische Intervention bei weiterhin bestehender Wundhöhle lateral.

Es erfolgte primär eine Antibiotikatherapie (ambulant) sowie im Verlauf eine stationäre Aufnahme mit einem erneuten chirurgischen Debridement.

Die ambulante Versorgung mit der hyaluronsäurehaltigen Wundauflage wurde im Anschluss konsequent weitergeführt; ebenso wurde die superabsorbierende Kompresse erneut eingesetzt. In die paraplantare Wundtasche wurde eine hydrophobe Tamponade eingelegt. Der Sekundärverband mit einer superabsorbierenden Kompresse hatte sich bei den letzten Verbandswechseln bewährt, da die primäre, hyaluronsäurehaltige Wundauflage über ihre Transferschicht das Exsudat ableitet und dadurch Mazerationen verhindert.

Nach stationärer Entlassung und Fortdauer der ambulanten Versorgung wurde bei einer Wundvisite die weiterhin bestehende Wundtasche mit einer hydrophoben Tamponade versorgt. Der Wundgrund zeigte sich granulierend und wenig fibrinös belegt. Der Rand erwies sich als überwiegend flach; teils mit Keratosen und leicht mazeriert (T₅).



Abb. T₅ (Tag 91): Am Tag 78 nach der stationären Entlassung wurde die Wunde wieder – entsprechend der Vorgabe – mit der Auflage aus Hyaluronsäure & Octenidin sowie einer hydrophoben Tamponade für die laterale Wundtasche und einer sekundär, superabsorbierenden Kompresse versorgt.



Abb. T₆ (Tag 110): Deutliche Wundkontraktion (Wundgröße: 1,9 cm x 3 cm, Tiefe: 0,1 cm)

Bei einer späteren, erneuten Befundkontrolle wurden zunehmende Epithelisationszeichen dokumentiert. Der Wundgrund zeigte sich weiterhin vital granulierend mit geringem Fibrinbelag (T₇).

Bei der Wundvisite anfangs Oktober 2021 war die Wundtasche bzw. der Wundkanal lateral verschlossen und die Wundgröße hatte sich signifikant verkleinert. Es zeigte sich eine zunehmende Epithelisation mit wenig Fibrinbelag (T₇). Die im

Foto ersichtliche Einblutung wurde durch Druck bzw. Reibung verursacht. Der Wundzustand wirkte dehydriert mit Keratosen.



Abb. T₇ (Tag 134):
Weitere Verkleinerung der Wunde. Im unteren Wundpol bläuliche Verfärbung des Granulationsgewebes, vermutlich durch Druck.

Der finale Wundstatus vor Veröffentlichung der klinischen Daten wurde am 28.10.2021 erhoben (Abb. T₈). Die heilende Wunde zeigt nach 160 Tagen einer hochdosierten Hyaluronsäure-Behandlung so gut wie kaum Fibrinbelag und deutliche Epithelisationszeichen. Gegenüber dem initialen Therapiebeginn wurde die Größe der Wunde um 89,6 % verringert.



Abb. T₈ (Tag 160):
Wundstatus am 28.10.2021- Wundgröße: 1,4 cm x 1,1 cm, oberflächlich Epithelisationszeichen, reizlos, kaum Fibrinbelag.

Hinweis: Aufgrund der starken Exsudation bot sich im vorliegenden Fall die Verwendung der hyaluronsäurehaltigen Wundauflage mit Octenidin an, die bei trockenen Wunden nach Herstellerangaben nicht oder zumindest sehr stark angefeuchtet werden sollte. Bei einem trockenen Wundbett wird alternativ der Einsatz eines Fluids empfohlen, einer Wirkstoffkombination aus Hyaluronsäure und antiseptischen Jod-Komplex, welches bei oberflächlichen Wunden mittels einer durchtränkten Kompresse appliziert werden kann.^{8,9}

Zusammenfassende Bewertung:

Es handelte sich um einen sehr komplizierten Fall von rezidivierenden Druckulzera bei einem multimorbiden Patienten mit einem diabetischen Fußsyndrom. Die Therapie mit einer mehrschichtigen, hyaluronsäurebasierten Wundauflage – mit Octenidin als Additiv – konnte die zuvor stagnierte Wundheilung ad hoc in Gang bringen, um diese dann im weiteren Verlauf zu beschleunigen.

Trotz des ersten Rückschlags (unter mehrfacher Anwendung eines Alternativpräparates) konnte mit Hyaluronsäure allein innerhalb der ersten 26 Tagen eine Wundgrößenreduktion von rund 46 % erreicht werden. Überblickt man den gesamten, dargestellten Behandlungszeitraum von rund 4,5 Monaten, konnte – trotz der beschriebenen, zwischenzeitlichen Komplikationen – nahezu ein Wundverschluss hergestellt werden, was beim Patienten zu einer sehr hohen Zufriedenheit geführt hat. Die mehrschichtige, wirkstoffkombinierte Wundauflage aus Hyaluronsäure und Octenidin ist deshalb ein sehr vielversprechendes Produkt für die Lokalthherapie bei diabetischen Fußulzera.

Literatur (Chronologische Listung)

- Alfonso A.C. et al. (2021): Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Impact, Risk Factors and Control Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug; 22(15): 8278
- Dixon D., Edmonds M. (2021): Managing Diabetic Foot Ulcers: Pharmacotherapy for Wound Healing. *Drugs.* 2021 Jan;81(1):29-56
- Karika et al. (2021): The role of VEGF, PDGF and IL-6 on diabetic foot ulcer after Platelet Rich Fibrin + hyaluronic therapy. *Heliyon.* 2021 Sep 7;7(9):e07934
- Kaul A. et al. (2021): Immunologic Roles of Hyaluronan in Dermal Wound Healing Biomolecules. 2021 Aug 18;11(8):1234
- Nagoba B. et al. (2021): Role of an acidic environment in the treatment of diabetic foot infections: A review. *World J Diabetes* 2021; 12(9): 1539-1549
- Pavlik V. et al. (2021): Silver distribution in chronic wounds and the healing dynamics of chronic wounds treated with dressings containing silver and octenidine. *FASEB J.* 2021 May;35(5):e21580.
- Sellmer W. (2021): Preisinformationen: Moderne Wundauflagen und Kompressionsmaterialien 07/2021 (V2). Norderstedt
- Contipro (2020): Instruction for use Hyiodine® HA Fluid. Nürnberg 10/2020
- Contipro (2020): Instruction for use Sorelex® HA. Nürnberg 10/2020
- Cortes H. et al. (2020). Hyaluronic acid in wound dressings. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2020 Jun 25;66(4):191-198
- De Mattos I.B. et al. (2020): Delivery of antiseptic solutions by a bacterial cellulose wound dressing: Uptake, release and antibacterial efficacy of octenidine and povidone-iodine. 2020 Jun;46(4):918-927.
- Graça M.F.P. et al. (2020): Hyaluronic acid-Based wound dressings: A review. *Carbohydr Polym.* 2020 Aug 1;241:116364
- King I. CC. Sorooshian P. (2020): Hyaluronan in skin wound healing: therapeutic applications. *J Wound Care.* 2020 Dec 2;29(12):782-787
- Lee M. et al. (2020): Clinical Efficacy of Acellular Dermal Matrix Paste in Treating Diabetic Foot Ulcers Wounds. 2020 Jan;32(1):50-56
- Nešporová K. et al. (2020): Effects of wound dressings containing silver on skin and immune cells. *Sci Rep..* 2020 Sep 16;10(1):15216
- Carivaggi C. et al. (2019): Safety and efficacy of hyaluronan based bio-inductive dermal substitute in coverage of cancellous bone after surgical debridement for severe diabetic foot infection in reconstructive surgical approach: prospective, observational study. *EWMA 2019 Gothenburg, Sweden 5 - 7 June 2019, EP029*
- Gazzabin L et al. (2019): Hyaluronic acid and metallic silver treatment of chronic wounds: healing rate and bacterial load control. *J Wound Care.* 2019 Jul 2;28(7):482-490
- Khansa I. et al. (2019): Silver in Wound Care-Friend or Foe?: A Comprehensive Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019 Aug 12;7(8):e2390.
- Kharisma, I. et al. (2019): The effect of hyaluronic acid on the changes in Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1), leukocytes level, and bacteriocide effects among patients with Wagner 3 and 4 diabetic foot ulcer. *IJBS 2019; 13(2): 57-62*

20. Pavlik V. et al. (2019): Dual role of iodine, silver, chlorhexidine and octenidine as antimicrobial and antiprotease agents. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0211055.
21. Saputra M. et al. (2019): Wound treatment with hyaluronic acid and silver sulfadiazine promote better epithelialization compared to polyurethane and normal saline in diabetic foot ulcer. *Ind. J. of Biomedical Science* 13(2)
22. Schneider H.P., Landsman A. (2019): Preclinical and Clinical Studies of Hyaluronic Acid in Wound Care: A Case Series and Literature Review. *Wounds*. 2019 Feb;31(2):41-48
23. Hussain Z. et al. (2018): Recent Advances in Polymer-based Wound Dressings for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: An Overview of State-of-the-art. *Curr Drug Targets*. 2018;19(5):527-550
24. Keen M.A. (2017): Hyaluronic Acid in Dermatology. *SKINmed* 15(6):441-448
25. Assadian O. (2016): Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and antimicrobial properties. *J Wound Care*. 2016 Mar;25(3 Suppl):S3-6.
26. Hwang Y. et al. (2016): Hyaluronic Acid Dressing in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Center Study. *Foot & Ankle Orthopaedics* 2016; 1:1
27. Lee M. et al. (2016): Hyaluronic acid dressing (Healoderm) in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. *Wound Repair Regen*. 2016 May;24(3):581-8
28. Danilevicius M. et al. (2015): MRSA decontamination using octenidine-based products. *Br J Nurs*. 2015 Aug 13-Sep 19;24(15):S36, S38-40
29. Krasowski G. et al. (2015): A comparison of an antibacterial sandwich dressing vs dressing containing silver. *Wound Repair Regen*. Jul-Aug 2015;23(4):525-30.
30. Mayer P.V. (2015): Hyaluronic acid gel improves wound healing in diabetic patients after digit amputations. The Mayer Institute, Hamilton, Ontario, Canada. *CAWC 2015*, Toronto, ON
31. Moretto P. et al. (2015): Regulation of hyaluronan synthesis in vascular diseases and diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:167283
32. Cheng C.P. et al. (2014): Effectiveness of hyaluronic acid for treating diabetic foot: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. Nov-Dec 2014;27(6):331-6
33. Fidia farmaceutici S.p.A. (2014): *HYALO4 - BIOACTIVE PROGRAM FOR ACUTE AND CHRONIC WOUNDS*. Abano Terme (PD)
34. Frenkel J.S. (2014): The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J*. 2014;11:159-163
35. Marchesi A. et al. (2014): Allogeneic epidermal substitutes in the treatment of chronic diabetic leg and foot ulcers. *Plast Aesthet Res* 2014;1:74-80
36. Sobotka L. et al. (2014): The combination of hyaluronate-iodine complex and negative pressure therapy on non-healing diabetic wounds. *EWMA 2014, 14-16 May 2014, Madrid, Spain*, P280
37. You H. J et al. (2014): Randomised controlled clinical trial for autologous fibroblast-hyaluronic acid complex in treating diabetic foot ulcers. *J Wound Care*. 2014 Nov;23(11):521-30
38. Moura L. et al. (2013): Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment—a review. *Acta Biomater*. 2013 Jul;9(7):7093-114
39. BioCell Technology International GmbH (2012): *TEXTUS heal Gebrauchsanweisung*. 03/2012, Appen
40. Prosdoci M., Bevilacqua C. (2012): Impaired wound healing in diabetes: the rationale for clinical use of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine *Minerva Med*. 2012 Dec;103(6):533-9
41. Sudarsa I. et al. (2012): Hyaluronic Acid Caused of Wider Epithelialization Compare to Normal Saline in Severe Diabetic Ulcer. *Bali Medical Journal*, 2012, 1(1), 32–35
42. Vanscheidt W. et al. (2012): Effectiveness and tissue compatibility of a 12-week treatment of chronic venous leg ulcers with an octenidine based antiseptic—a randomized, double-blind controlled study. *Int Wound J*. 2012 Jun;9(3):316-23
43. Cutting K. et al. (2011): Hyiodine in action. The journey continues. *Suppl. The Diabetic Foot Journal* 14:4, 2011
44. Uccioli L. et al. (2011): Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter, randomized controlled clinical trial with long-term follow-up. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011 Jun;10(2):80-5
45. Abbruzzese L. et al. (2009): Effectiveness and safety of a novel gel dressing in the management of neuropathic leg ulcers in diabetic patients: a prospective double-blind randomized trial. *Int J Low Extrem Wounds*. 2009 Sep;8(3):134-40
46. AT Technologies GmbH (2009): *HYAFF® BIOLOGICAL DERMAL REGENERATION TECHNOLOGIES: Hyalogran®, Hyalofill®, Hyalofill® PA, Wermelskirchen* (2009)
47. Sobotka L. et al. (2007): A case report of the treatment of diabetic foot ulcers using a sodium hyaluronate and iodine complex. *Int J Low Extrem Wounds*. 2007 Sep;6(3):143-7
48. Sobotka L. et al. (2006): Complex approach to the treatment of diabetic foot defects. *EWMA 2006, May 18 – 20, Prague, Czech Republic*
49. Sobotka L. et al. (2006): Sodium hyaluronate and an iodine complex—Hyiodine—new method of diabetic defects treatment. *Vnitr Lek*. 2006 May;52(5):417-22
50. Weindl G et al. (2004): Hyaluronic Acid in the Treatment and Prevention of Skin Diseases: Molecular Biological, Pharmaceutical and Clinical Aspects. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:207–213
51. Ballard K., Cantor A. J. (2003): Treating Recalcitrant Diabetic Wounds with Hyaluronic Acid: A Review of Patients. *Ostomy Wound Manage*. 2003; 49(4):37-49
52. Caravaggi C. et al. (2003): HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2003 Oct;26(10):2853-9
53. Vazquez J. R. et al. (2003): Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 Feb;59(2):123-7
54. Lobmann R. et al. (2003): Autologous human keratinocytes cultured on membranes composed of benzyl ester of hyaluronic acid for grafting in nonhealing diabetic foot lesions: a pilot study. *J Diabetes Complications*. Jul-Aug 2003;17(4):199-204
55. Uccioli L. (2003): Clinical results related to the use of the TissueTech Autograft System in the treatment of diabetic foot ulceration *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice* 15(9):279-288
56. Vazquez J.R. et al. (2003): Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 Feb;59(2):123-7
57. Tankova T. et al. (2001): Zinc hyaluronate in the treatment of diabetic foot ulcers: A controlled randomized open-label study. *Diabetologia Croatica* 2001; 30(3):93-96
58. Foster A.M. et al. (1999): The treatment of indolent neuropathic ulceration of the diabetic foot with Hyaff. *Diabetic Medicine* 16: S94

Verfasser*in:

Prof. Dr. med. Michael Keese
Leitung Gefäßchirurgie

Sr. Steffi Born
Fachtherapeutin Wunde ICW
Leitung der Wundsprechstunde Chirurgische Klinik

Universitätsklinikum Mannheim
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim