

## WONDGENEZENDE EIGENSCHAPPEN VAN NOSF (NANO-OLIGOSACCHARIDE FACTOR) TIJDENS DE LOKALE BEHANDELING VAN ULCUS CRURIS VENOSUM: RESULTATEN VAN EEN GERANDOMISEERD, GECONTROLEERD ONDERZOEK

J-L. Schmutz(1), S. Meaume(2), S. Fays(3), Z. Ourabah(4), B. Guillot(5), M. Collier(6), S. Barrett(7), J. Smith(8), S. Bohbot(9), A. DompMartin(10) et al.\*

De meest voorkomende chronische wonden in de Westerse wereld hangen samen met vasculaire aandoeningen zoals veneuze insufficiëntie en perifeer arterieel vaatlijden [1]. In een systematische herziening van studies naar de prevalentie van wonden aan de onderste ledematen door Graham et al. in 2003 [2] werden prevalenties tussen de 0,12% en 1,1% gerapporteerd voor volwassenen in studies waarin de aanwezigheid van ulcus cruris venosum klinische gevalideerd werd. Voor de prevalentie van open of genezen wonden aan het been werd een prevalentie van 1,8% gerapporteerd. Daarnaast suggereren een aantal studies dat de prevalentie van chronische wonden aan het been mogelijk onderschat wordt [3-5]. Verder is de kans op herhaling zeer groot is, schattingen lopen uiteen van 59% - 67% [1, 6, 7].

De meerderheid van deze wonden geneest niet afdoende. Gemiddeld, in de gunstige gevallen, duurt het doorgaans 20 tot 24 weken, ondanks goed toegepaste behandelmethoden, zoals compressietherapie, voordat er 100% her-epithelialisatie is opgetreden. Slechts 50 – 60% van de UCVs geneest echter volgens het bovengenoemde gunstige verloop [8-10] en een groot aantal patiënten blijft gedurende vele maanden tobben met een open wond. Een aantal verschillende factoren heeft invloed op de lange bestaansduur van dit soort wonden: cellulaire en systemische effecten van ouderdom, herhaalde schade door ischemie-reperfusie en bacteriële infecties zorgen allen voor een aanhoudende en onnodige ontstekingsreactie [11-15]. Slecht genezende wonden bevatten doorgaans minder groeifactoren [16-18], minder migratie van keratinocyten, meer vrije radicalen [19] en meer weefsel-proteasen [20, 21].

Vandaar dat ernaar gestreefd wordt om, naast goed toegepaste compressiemethoden, farmacologische en niet-farmacologische oplossingen te ontwikkelen om de genezingsprognose te verbeteren. Een aantal daarvan is klinisch succesvol gebleken [22-25]. Onder de recente ontwikkelingen vallen ook de karakterisatie en productie van de Nano-Oligosaccharide Factor (NOSF) door het Urgo Laboratories Research Unit. Uit dierenexperimenteel onderzoek is gebleken dat deze factor metalloproteïnase-remmende eigenschappen (vooral MMP-1) bezit en in staat is om de verblijfsduur van verscheidene, ter plekke uitgescheiden, groeifactoren te verlengen [26]. NOSF is verwerkt in een lipidocolloïd matrix en wordt geleidelijk afgegeven wanneer het wondverband in contact komt met het wondvocht.

Het doel van de huidige studie was om de genezingsbevorderende werking van NOSF-matrix en een matrix van collageen en geoxideerd geregenereerd cellulose (Promogran®) voor de behandeling van veneuze ulcus cruris te vergelijken.

### SAMENVATTING

**Rationale en doelstelling.** De Nano-Oligosaccharide Factor (NOSF) is een nieuw middel dat erop gericht is om de wondsluiting te stimuleren, hoofdzakelijk door het remmen van de activiteit van MMPs. NOSF is verwerkt in een lipidocolloïd matrix (TLC –NOSF matrix) en wordt lokaal afgegeven aan de wond. Het doel van deze studie was om de effectiviteit van NOSF te vergelijken (non-inferioriteit of superioriteit) met die van Promogran® (ORC) in de lokale behandeling van ulcus cruris venosum (UCV).

**Methode.** De studie was een 12-weken-durende, open, multicenter, gerandomiseerde studie met twee behandelgroepen. Patiënten werden

geselecteerd voor deelname als ze gedurende drie of meer maanden een UCV (ABPI > 0,80) hadden met een oppervlak van 5 tot 25 cm<sup>2</sup>. De wonden mochten niet necrotisch zijn. Naast compressietherapie werden ze gerandomiseerd tot een 12-weken-durende behandeling met NOSF of ORC. UCVs werden wekelijks beoordeeld. Tijdens deze beoordeling werd de grootte van het wondoppervlak bepaald. Het percentage relatieve oppervlaktereductie (%RR) van de wond was het primaire effectiviteitscriterium. Secundaire eindpunten waren de absolute oppervlaktereductie (AR), de genezingsnelheid (HR) en het percentage wonden met >40% wondreductie ten opzichte van de uitgangssituatie.

**Resultaten.** Er werden 117 patiënten geïncludeerd (57 NOSF en 60 ORC). De gemiddelde leeftijd was 71,3 ± 13,5 jaar, de body mass index was > 30kg/m<sup>2</sup> in 39,3% van de patiënten en 15,4% van de patiënten was diabetes. Van de UCVs waren 56% zes maanden of langer aanwezig, 61% was een recidief, in 68% stagneerde de wondgenezing ondanks de juiste wondverzorging. Het gemiddelde wondoppervlak tijdens de uitgangssituatie bedroeg 11,2 ± 7,4 cm<sup>2</sup>. Bij de laatste evaluatie was het gemiddelde verschil in RR% tussen de behandelingsgroepen 33,6 ± 15,0% ten gunste van NOSF. De unilaterale lagere limiet van de 95% CI bedroeg 8,6% en viel niet binnen de grenswaarden die gesteld waren voor de nulhypothese. Vandaar dat geconclu-

deerd werd dat het effect van NOSF superieur is aan dat van ORC ( $p=0,0059$  in een superioriteitstest). De mediane reductie in wondoppervlak was 61,1% in de NOSF-groep versus 7,7% in de controlegroep (PP analyse) en 54,4% versus 12,9% voor de respectievelijke groepen in de ITT analyse. De mediane AR was 4,2 cm<sup>2</sup> in de NOSF-groep versus 1,0 cm<sup>2</sup> in de ORC-groep ( $p=0,01$ ). De mediane HR was -0,056 cm<sup>2</sup>/dag in de NOSF-groep versus -0,015 cm<sup>2</sup>/dag in de ORC-groep ( $p=0,029$ ). De odds ratio, berekend met logistische regressie, voor het optreden van een oppervlaktereductie van 40% of meer bedroeg 2,4 voor de NOSF versus de controle (95% CI: 1,1 tot 5,3;  $p=0,026$ ). Vooral in de oudste en grootste UCVs werd een sterk genezingsbevorderend effect gezien van NOSF in vergelijking met de controlegroep.

*Conclusie.* De NOSF-matrix is een veelbelovende optie in de lokale behandeling van chronische wonden en in het bijzonder ulcus cruris venosum met een slechte prognose tot genezing.

## PATIËNTEN EN STUDIE-OPZET

Deze studie was een 2-armige, gerandomiseerde studie met parallelle groepen in 22 Franse ziekenhuizen (dermatologie en vasculaire aandoeningen) en 5 gespecialiseerde centra voor wondbehandeling in het Verenigd Koninkrijk. Deze studie is opgezet om non-inferioriteit of superioriteit te bewijzen van de NOSF-matrix in vergelijking met de controlebehandeling, Promogran®.

### Patiënten

Volwassenen, opgenomen of onder ambulante zorg, die akkoord gingen met het continu toepassen van compressietherapie kwamen in aanmerking voor deelname als ze een UCV hadden met een enkel-arm index van  $> 0,8$ . Patiënten mochten geen recente ( $< 2$  maanden) veneuze chirurgische ingrepen ondergaan hebben of een episode van diepveneuze trombose ( $< 3$  maanden). Het wondoppervlak tijdens de uitgangssituatie moest tussen de 5 en 25 cm<sup>2</sup> liggen

en de wond moest tussen de 3 en 24 maanden oud zijn. In geval van meerdere wonden, werd één wond geselecteerd voor evaluatie in het onderzoek. De wonden moesten vrij zijn van necrotisch of necrotiserend weefsel (geen zwart tijdens colorimetrische evaluatie). Verdacht op klinische infecties of kwaadaardige veranderingen in de wond, een slechte algemene gezondheid, behandeling met immuunsuppressiva, radiotherapie of hoge doseringen orale corticosteroïden waren redenen voor exclusie.

### Studie-opzet en procedures

Nadat patiënten waren geselecteerd en hun geïnformeerde toestemmingsverklaring hadden ondertekend, werden ze gerandomiseerd tot een behandeling met NOSF-matrix of collageen/ORC-matrix (controlegroep) totdat er volledige her-epithelialisatie was opgetreden of totdat de 12-weken-durende behandelperiode was afgelopen. Tijdens de inclusie werden de demografische gegevens van de patiënt en karakteristieken van de wond nauwgezet genoteerd. De selectie van een geschikt compressieverband werd overgelaten aan de onderzoeker en het gebruik daarvan werd later geïnfomeerd. Een bepaling van het wondoppervlak (planimetrie) werd gedaan door overtrekken van de wondranden op een transparante acetaatlaag en door middel van een foto van de wond. Vervolgens werden de wonden wekelijks geëvalueerd in de eerst vier weken van de behandeling en tweewekelijks tijdens de rest van de behandeling. Tijdens iedere visite werd een colorimetrische bepaling van de wond gedaan, werd het **wondoppervlak bepaald door het overtrekken van de wondranden op een transparante acetaatlaag, werd er een foto genomen** en werd de huid rondom de wond geëvalueerd. Tijdens de gehele studie werd middels open vragen geïnformeed hoe de het gebruik van de wondverbanden beviel en tijdens elk contact met de verpleegkundige of ander medisch personeel werd het gebruik van de voorgeschreven compressiemethode geïnfomeerd.

Andere lokale en systemische behandelingen en lokale wondbehandelingen werden tijdens de gehele studie gedocumenteerd. Onderzoekers mochten de voorgeschreven behandeling met wondverbanden onderbreken wanneer er onacceptabele bijwerkingen optraden ten gevolge van de wondverbanden of wanneer ze vonden dat wegens de verslechtering van de wond een andere behandeling de voorkeur verdiende.

### Eindpunten

De werkzaamheid, het primaire eindpunt van de studie, werd bepaald door de onderzoeker tijdens de wekelijkse klinische evaluatie (tot en met Week 4 van de behandeling, daarna tweewekelijkse evaluatie tot en met Week 12) aan de hand van het wondoppervlak (meetbaar criterium).

De secundaire eindpunten waren de absolute oppervlaktereductie, de genezingssnelheid, de verdraagbaarheid (lokale ongewenste **bijwerkingen** zoals gerapporteerd door de behandelende arts) en het gebruiksgemak **van de** wondverbanden (zoals gerapporteerd door het verplegende personeel) gedurende 12 weken.

### Gebruikte wondverbanden en lokale behandelingen

De NOSF-matrix (Laboratoires Urgo, Chenôve, Frankrijk) bestaat uit **een wondverband** van 10 bij 10 cm, die samengesteld is uit een **lipidocolloïde matrix** met NOSF, dat vrijkomt wanneer het wondverband op de wond wordt aangebracht. De collageen-ORC-matrix Promogran® (Johnson & Johnson Medical) bestaat uit rundercollageen (55%) en geoxideerd geregenereerd cellulose (ORC 45%). De geselecteerde afmetingen van de controlematrix waren 28 cm<sup>2</sup>. Wanneer de collageen-ORC-matrix in contact komt met het wondvocht, ontstaat er een gel die vervolgens weer verwijderd kan worden door de wond schoon te maken met een zoutoplossing.

Volgens voorschrift dienden NOSF en controlematrices minimaal iedere drie dagen verschoond te worden, **indien nodig vaker**. Voor iedere ver-

bandwissel werden de wonden **geïnfecteerd** en schoongemaakt met **een fysiologische** zoutoplossing. Indien nodig werd mechanische reiniging toegepast **om dieper liggend necrotisch** materiaal te verwijderen. Vervolgens werden de matrices over het complete wondoppervlak aangebracht en bedekt met geweve absorberend materiaal (Tetracelle®, Tetra Medical, Frankrijk).

#### *Bepaling van de steekproefgrootte*

De steekproefgrootte was gebaseerd op het bewijzen van non-inferioriteit van NOSF-matrix versus de controlebehandeling in de relatieve oppervlaktereductie van de wond tijdens de uitgangssituatie ten opzichte van de situatie na 12 weken behandeling. Op basis van eerdere klinische ervaringen met Promogran® [27] verwachtte men een reductie in de NOSF- en controlegroep van 60% respectievelijk 55% met een standaardfout van 35%. Om te kunnen vaststellen dat NOSF-matrix tenminste niet inferieur is aan de controlebehandeling, met een vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van 10%, zijn 138 patiënten nodig (met alfa en beta risico's van 5% respectievelijk 20%). De mediane tijd die nodig was om dit eindpunt te bereiken, werd vergeleken met een Log-rank test. Aangezien de bestaansduur een significante factor bleek in deze analyse, werd er een post-hoc evaluatie uitgevoerd op subgroepen die gestratificeerd waren naar de bestaansduur van de wond.

#### *Dataverwerking en statistische analyse*

De statistische analyse werd gedaan door een onafhankelijk bedrijf, volgens het statistisch analyseplan dat was samengesteld en goedgekeurd door de verschillende betrokken partijen. Data analyses werden uitgevoerd in SAS 8.2 software. Als de patiënt zich voor de 12e week uit de studie terugtrok, werd de laatste observatie gebruikt in de analyse van de effectiviteit (last observation carried forward).

De vergelijkbaarheid van beide behandelgroepen werd bevestigd met een Student t-test van de niet-parametrische Wilcoxon test voor conti-

nue variabelen en de Chi-square test voor categorische variabelen.

De belangrijkste effectiviteitsparameter was de relatieve oppervlaktereductie van de wond tijdens de laatst beschikbare oppervlakte meting in vergelijking met de uitgangssituatie (% afname ten opzichte van de uitgangssituatie). Zoals voorgeschreven in een aantal richtlijnen [28-30] werd de non-inferioriteit test uitgevoerd op de per-protocol populatie (PP). De PP populatie werd gedefinieerd als de intention-to-treat populatie (ITT; alle gerandomiseerde patiënten met tenminste één oppervlakte meting tijdens de behandeling) met wonden waarvan de oppervlakte binnen een vooraf gedefinieerde marge viel: de per protocol analyse omvatte alleen de patiënten van wie de wond in de uitgangssituatie een oppervlakte had tussen de 4 en 30 cm<sup>2</sup> (zoals beschreven in het protocol en in overleg met de studietoördinator, werd hierbij een foutmarge van hooguit 20% getolereerd, 5 tot 25 cm<sup>2</sup>).

De non-inferioriteit test van het effect van de NOSF-matrix versus de collageen-ORC-matrix op de oppervlaktereductie werd gedaan middels een confidentie-interval (CI) benadering. Non-inferioriteit werd bevestigd indien de lagere unilaterale limiet van de 95% CI voor het verschil tussen het effect van beide behandelmethoden op de gemiddelde reductie in oppervlakte onder de 10% lag. Als de non-inferioriteit bevestigd werd, zou onderzocht worden of de nieuwe behandeling (NOSF) superieur was ten opzichte van de controlebehandeling, de analyse zou gedaan worden op de ITT populatie. De superioriteit analyses werden uitgevoerd op de primaire en secundaire parameters.

Secundaire parameters waren de absolute afname van het wondoppervlak en de genezingsnelheid. De genezingsnelheid werd als volgt berekend ('wondoppervlak na 12 weken behandeling' - 'wondoppervlak tijdens uitgangssituatie')/'t', waarin 't' het aantal dagen tussen beide metingen is. Het resultaat wordt uitgedrukt in cm<sup>2</sup>/dag. Hiervoor werd de non-parametri-

sche Wilcoxon rank test gebruikt. De kans dat het wondoppervlak 40% gereduceerd ten tijde van de laatste meting in vergelijking met de uitgangssituatie werd onderzocht met een binaire logistische regressie met de volgende factoren: de gebruikte wondverbanden, de etiologie van de wonden (veneus, post-flebitisch, met arteriële component, d.w.z. ABPI <0,9), bestaansduur van de huidige wond (< 6 maanden of > 6 maanden), de aan- of afwezigheid van granulatieweefsel (bedekt 50% of meer van de wond of bedekt minder dan 50% van de wond) en het uiterlijk van de huid rondom de wond (gezond of niet).

Plaatselijke ongewenste **bijwerkingen** werden met beschrijvende statistiek geanalyseerd.

Alle superioriteit testen waren bilateraal en bij een p-waarde van minder dan 5% werd geconcludeerd dat het effect significant was.

#### *Ethiek*

Het studieprotocol en de studiedocumenten werden voorgelegd en goedgekeurd door de Medical Ethics Committee van Lorraine (Frankrijk) en door het Multicenter Research Ethic Committee (Scotland) voor centra in het Verenigde Koninkrijk. Deze klinische studie werd vervolgens uitgevoerd in overeenstemming met Good Clinical Practice en volgens de principes van de Declaratie van Helsinki.

Alle patiënten ontvingen uitgebreide informatie over de studie en tekenden een geïnformeerde toestemmingsverklaring voordat ze in de studie werden geïncludeerd.

## RESULTATEN

Tussen oktober 2004 en juni 2006 werden 117 patiënten gerandomiseerd: 57 in de NOSF-groep en 60 in de controlegroep. Vierentwintig patiënten in de controlegroep en 17 patiënten in de NOSF-groep stopten voor Week 12, hoofdzakelijk vanwege het optreden van lokale **ongewenste bijwerkingen** (Tabel 1). Alle gerandomiseerde patiënten werden meegenomen in de ITT analyse en

**Tabel 1. Overzicht van patiënten**

	Controle n=60		NOSF n=57		Totaal n=117	
	N	%	N	%	N	%
<b>Reden om de behandeling te staken voor Week 12</b>						
Intrekken van de geïnformeerde toestemmingsverklaring	3	5,0%	2	3,5%	5	4,3%
Verslechtering van de wond	5	8,3%	7	12,3%	12	10,3%
Lokale ongewenste bijwerkingen	13	21,7%	6	10,5%	19	16,2%
Algemeen voorval dat de verdere participatie verhinderd	£1	1,7%	0	0,0%	1	0,9%
Andere reden	§2	3,3%	µ2	3,5%	4	3,4%
<b>Totaal</b>	<b>24</b>	<b>40,0%</b>	<b>17</b>	<b>29,8%</b>	<b>41</b>	<b>35,0%</b>

£ overlijden door cerebrale bloeding

§: contact verloren (1); verhuisd (1)

µ behandeling stopgezet door de huisarts (1); stagnatie van de wondgenezing en behandeling stopgezet door een andere afdeling van het ziekenhuis (1)

**Tabel 2. Demografie en kenmerken van de wonden in de uitgangssituatie**

	Controle n=60	NOSF n=57	Totaal n=117
Geslacht (V/M)	36/24	33/24	69/48
Leeftijd (jaar)	71,0 ± 13,9	71,5 ± 13,1	71,3 ± 13,5
Gewicht (kg)	84,7 ± 26,2	81,2 ± 21,8	83,0 ± 24,2
Lengte (cm)	168,3 ± 9,5	168,0 ± 10,6	168,2 ± 10,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,8 ± 8,7	28,6 ± 6,8	29,3 ± 7,8
BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> (%)	26 (43,3%)	20 (35,1%)	39,3%
Voorgeschiedenis van veneuze trombose	23 (38,3%)	22 (38,6%)	38,5%
Diabetes	12 (20,0%)	6 (10,5%)	15,4%
Ambulant	52 (86,7%)	44 (77,2%)	82,1%
ABPI	1,03 ± 0,17	1,01 ± 0,10	1,02 ± 0,14
Toepassen van compressietherapie *	57 (95,0%)	50 (87,7%)	91,5%
<b>Kenmerken van de wond</b>			
Recidiverende wond n (%)	40 (66,7%)	31 (54,4%)	60,7%
Bestaansduur van de wond (maanden)	12,1 ± 7,7	10,4 ± 7,1	11,2 ± 7,4
Mediaan	12,0	8,0	10,0
- Bestaansduur > 6 maanden	35 (58,3%)	31 (54,4%)	56,4%
Stagnerende / verslechterende wond	43 (71,7%)	37 (64,9%)	68,4%
Wondoppervlak (cm <sup>2</sup> )	10,4 ± 8,4	11,4 ± 10,1	10,9 ± 9,3
Mediaan	7,9	9,0	8,1
- Oppervlak ≥ 10 cm <sup>2</sup>	22 (36,7%)	26 (45,6%)	41,0%
<b>Conditie van de omringende huid</b>			
➤ Gezond	10 (16,7%)	4 (7,0%)	14 (12,0%)
➤ Erythema	30 (50,0%)	30 (52,6%)	60 (51,3%)
➤ Oedemateus	10 (16,7%)	14 (24,6%)	24 (20,5%)
➤ Eczemateus	8 (13,3%)	9 (15,8%)	17 (14,5%)
➤ Anders	16 (26,7%)	17 (29,8%)	33 (28,2%)
<b>Etiologie van de wond</b>			
-Veneus	32 (53,3%)	32 (56,1%)	54,7%
- Post-flebitisch	12 (20,0%)	8 (14,0%)	17,1%
- Arteriële participatie	16 (26,7%)	17 (29,8%)	28,2%

Resultaten zijn weergegeven als % or gemiddelde ± SD

\* Na inclusie in de studie ontvingen alle patiënten, één uitzondering daargelaten, compressietherapie

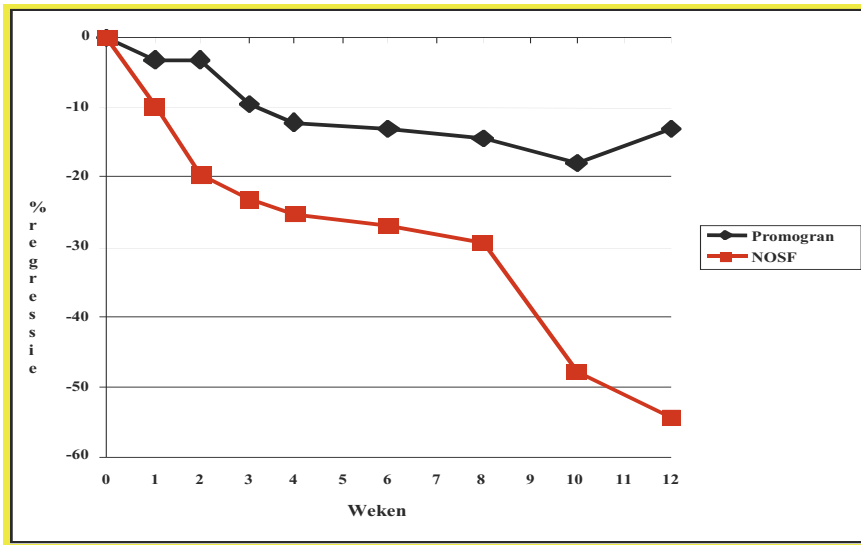
99 patiënten werden meegenomen in de PP analyse (50 patiënten in de NOSF-groep en 49 patiënten in de controlegroep). Gedurende de 12 weken-durende studie hield meer dan 93% van de patiënten zich aan de compressietherapie, wat bleek uit

het feit dat ze deze droegen tijdens alle visites aan de verpleegkundigen en andere medisch personeel.

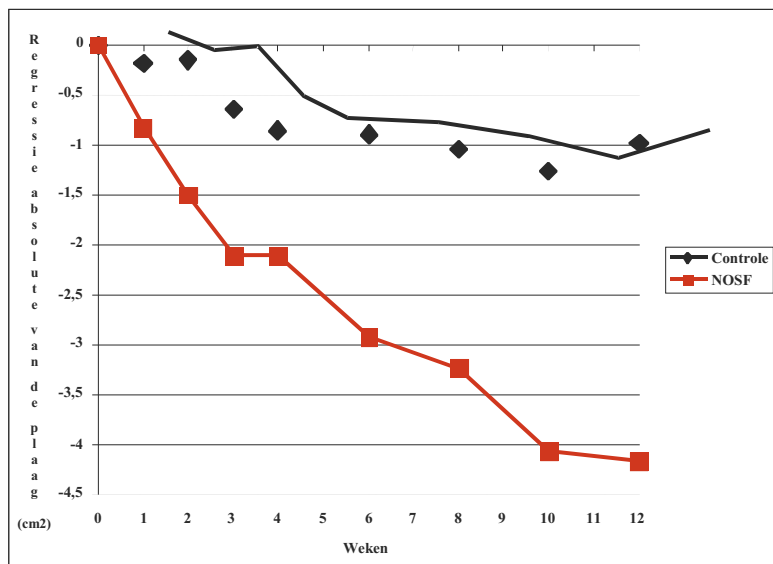
*Demografische gegevens en wondgegevens tijdens de uitgangssituatie*  
Tweëntachtig procent van de

patiënten werd ambulant behandeld. Er was geen significant verschil in de uitgangswaarden voor de twee behandelingsgroepen met betrekking tot de demografie en de wondgegevens (Tabel 2). De populatie bestond voornamelijk uit vrouwen met een

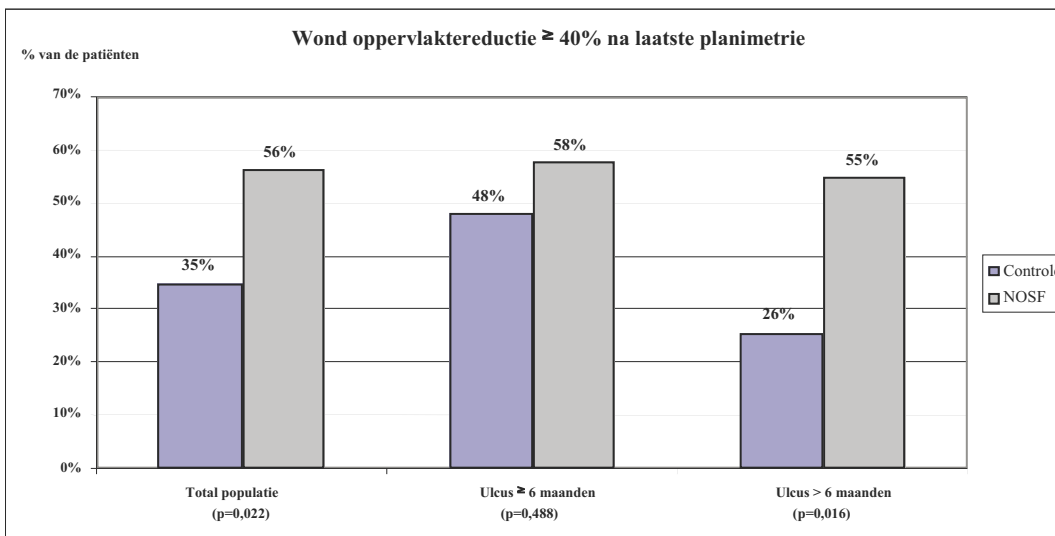
**Figuur 1. Mediane oppervlaktereductie (%) in de ITT populatie gedurende 12 weken**



**Figuur 2. Mediane oppervlaktereductie (cm<sup>2</sup>) in de ITT populatie gedurende 12 weken**



**Figuur 3**



gemiddelde leeftijd van 71,3 ± 13,5 jaar. De body mass index (BMI) was 30 kg/m<sup>2</sup> of hoger bij 39,3% van de patiënten en 15,4% van de patiënten was diabetes. Alle UCV's waren naar behoren gereinigd (geen necrotisch weefsel, 69,1 ± 28,8% van het wondoppervlak bedekt met granulatieweefsel). Meer dan 56% van de wonden waren zes maanden of ouder (mediaan 10 maanden) en 61% van de wonden waren recidieven. Het gemiddelde wondoppervlak tijdens de uitgangssituatie was 10,9 ± 9,3 cm<sup>2</sup> en het wondoppervlak was groter dan 10 cm<sup>2</sup> in 41% van de patiënten. In 86% van deze wonden was de wondgenezing gestagneerd of de wond verslechterd ondanks afdoende lokale en algemene behandeling.

*Relatieve oppervlaktereductie van de wond (RR)*

In de PP populatie (totaal van 99 patiënten) was de relatieve oppervlaktereductie 61,1% in de NOSF-groep en 7,7% in de controlegroep. Het gemiddelde verschil tussen de groepen bedroeg 33,6 ± 15,0% en de unilaterale lagere 95% CI limiet van 8,6% viel niet binnen de grenswaarden voor de gestelde nulhypothese. Vandaar dat de conclusie getrokken kon worden dat het effect van NOSF beter is dan het effect van de controlebehandeling (p=0,0059 voor de Wilcoxon superioriteit test). De analyse met de ITT populatie (117 patiënten) kwam tot hetzelfde resultaat (de mediane

reductie in wondoppervlak was 54,4% voor de NOSF-groep en 12,9% voor de controlegroep). Uit een regressieanalyse bleek dat het NOSF-effect tijdens de gehele 12-weekendurende studie groter was dan dat in de controlegroep (Figuur 1).

*Absolute oppervlaktereductie van de wond (AR)*

De gemiddelde

Tabel 3. Genezingsparameters gestratificeerd naar de bestaansduur van de wond

	Bestaansduur ≤ 6 maanden			Bestaansduur > 6 maanden		
	NOSF n=26	Controle n=25	p*	NOSF n=31	Controle n=35	p*
Wondoppervlak in de uitgangssituatie (cm <sup>2</sup> )	8,0 ± 5,8 (5,9)	9,5 ± 8,1 (5,8)	0,435	14,4 ± 12,0 (11,0)	11,0 ± 8,7 (8,6)	0,193
Relatieve oppervlaktereductie (%)	-36,5 ± 80,2 (-63,5)	-21,6 ± 86 (-28,3)	0,608	-26,5 ± 72,9 (-44,3)	1,0 ± 70,3 (-7,7)	0,044
Absolute oppervlaktereductie (cm <sup>2</sup> )	-3,4 ± 5,8 (-4,6)	-1,7 ± 11,4 (-1,9)	0,559	-1,3 ± 12,9 (-4,1)	0,9 ± 9,6 (0,6)	0,019
Genezingsnelheid (cm <sup>2</sup> /dag)	-0,057 ± 0,156 (-0,055)	0,017 ± 0,487 (-0,034)	0,224	0,358 ± 0,017 (-0,059)	0,116 ± 0,469 (-0,007)	0,027
Aantal en % van wonden met een oppervlaktereductie van ≥ 40%	15 (57,7%)	12 (48,0%)	0,488	17 (54,8%)	9 (25,7%)	0,016

Resultaten zijn weergegeven als gemiddelde ± SD en (mediaan)

\* Wilcoxon test

absolute reductie in het wondoppervlak tijdens de laatste oppervlaktemeting (Figuur 2) was  $2,3 \pm 10,2$  cm<sup>2</sup> (mediaan: 4,2 cm<sup>2</sup>) in de NOSF-groep vergeleken met  $0,2 \pm 10,4$  cm<sup>2</sup> (mediaan: 1,0 cm<sup>2</sup>) in de controlegroep. Dit verschil is statistisch significant ( $p=0,01$ ; Wilcoxon test).

#### Genezingsnelheid (HR)

De gemiddelde genezingsnelheid was significant hoger ( $p=0,029$ ; Wilcoxon test) in de NOSF-groep dan in de controlegroep:  $-0,016 \pm 0,285$  cm<sup>2</sup>/dag (mediaan:  $-0,056$ ) respectievelijk  $+0,075 \pm 0,475$  cm<sup>2</sup>/dag (mediaan:  $-0,015$ ).

#### Kans op een 40%-reductie in wondoppervlak

Achttien wonden (10 in de NOSF-groep en 8 in de controlegroep) waren voor 100% bedekt met epithel tijdens de laatste wondevaluatie. In totaal bereikte 56% van de wonden die met NOSF behandeld waren een oppervlaktereductie van 40% of meer, tegen 35% in de controlegroep ( $p=0,22$ , Figuur 3). In het logistische regressiemodel met de wondetiologie, bestaansduur van de wond, mate van granulatieweefsel in de uitgangs-

situatie en het uiterlijk van de omringende huid als factoren bleek dat de odds ratio (OR) van NOSF versus controle 2,4 was ten gunste van de NOSF-groep (95% CI: 1,1 tot 5,3;  $p=0,026$ ). De mediane tijd die nodig was om een oppervlaktereductie van 40% te krijgen, bedroeg 42 dagen in de NOSF-groep tegen 84 dagen in de controlegroep ( $p=0,06$ ; Logrank test). De bestaansduur van de wond bleek een significante voorspellende factor te zijn voor deze uitkomst met een OR van 2,2 (95% CI: 1,0 tot 4,9;  $p=0,043$ ) voor wonden van zes maanden of minder in vergelijking met wonden ouder dan zes maanden.

#### Subgroepanalyse

Aangezien de bestaansduur van de wond een significante prognostische factor bleek in deze populatie, werd er een post hoc analyse uitgevoerd waarin gestratificeerd was voor deze factor (bestaansduur van de wond van < 6 maanden of > 6 maanden). Globaal gezien was er geen verschil in oppervlaktereductie en genezingsnelheid tussen de gehele populatie en de subgroep met wonden die zes maanden of minder lang aanwezig

waren (Tabel 3). Daarentegen bleek dat voor wonden die langer dan zes maanden aanwezig waren, de resultaten significant beter waren in wonden die met NOSF behandeld waren. In deze subgroep was de oppervlaktereductie 40% of meer in 55% van de wonden die met NOSF behandeld waren, tegenover 26% van de wonden in de controlegroep ( $p=0,016$ ; Chi-square test).

#### Ongewenste lokale bijwerkingen en gebruiksgemak van de wondverbanden

In totaal werden 16 **ongewenste lokale bijwerkingen** gerapporteerd die mogelijk gerelateerd waren aan het gebruik van de NOSF-matrix bij 14 patiënten (24,5%) **ten opzichte van 27 ongewenste lokale bijwerkingen bij 23 patiënten** (38,3%) in de controlegroep. De aard van de **ongewenste lokale bijwerkingen** verschilde per wondverband (Tabel 4). De irritatie van de omringende huid was vergelijkbaar in beide behandelgroepen; hypergranulatie was vaker aanwezig in de NOSF-groep, maar pijn en infectie kwam juist vaker voor in de controlegroep. **Bij 6 patiënten** van de NOSF-groep en 14 patiënten van de controle-

**Tabel 4. Lokale ongewenste bijwerkingen**

Aantal en aard van de ongewenste lokale bijwerkingen (n)	NOSF (n=57)		Controle (n=60)	
	N° bijwerkingen	Prevalentie	N° bijwerkingen	Prevalentie
Irritatie van de omliggende huid	7	12,3%	8	13,3%
Pijn (in periode tussen de verbandwisseling)	4	8,8%	12	20,0%
Hypergranulatie	4	7,0%	1	1,7%
Infectie	1	7,0%	6	10,0%
<b>Aantal patiënten dat definitief stopte met de behandeling</b>	n=6		n=14	

groep waren deze medische voorvallen reden voor het stoppen met de behandeling.

In de **controlegroep** was ernstige pijn de belangrijkste oorzaak voor het stoppen met de behandeling.

Het wisselen van de wondverbanden was over het algemeen makkelijker in de NOSF-groep dan in de controlegroep (Tabel 5).

De tijd tussen het wisselen van de wondverbanden was vergelijkbaar voor beide behandelgroepen (iedere 3,04 respectievelijk 2,97 dagen voor de NOSF-groep versus de controlegroep).

## DISCUSSIE

Deze 12-weken-durende open,

gerandomiseerde studie is ontworpen om de non-inferioriteit of superioriteit van een nieuw wondverband (NOSF-matrix) te vergelijken met een referentie, Promogran®, in de behandeling van ulcus cruris venosum. NOSF is een oligosaccharide dat in experimentele celkweekmodellen de activiteit van MMPs, en met name de fibroblast collagenase (MMP-1), remt [26]. NOSF is verwerkt in een lipidocolloïd wondverband en wordt geleidelijk afgegeven uit de **lipido-colloïde gellaag** die gevormd wordt in contact met **het wondvocht**.

Een heel aantal fundamentele onderzoeken heeft gesuggereerd dat de genezing van chronische wonden gestimuleerd zou kunnen worden door de MMPs te beïnvloeden [31-

36]. Het blijkt inderdaad dat het wondvocht uit chronische wonden, in vergelijking met dat van acute wonden, wordt gekenmerkt door een relatieve overmaat aan MMP-activiteit ten opzichte van de activiteit van hun remmers, de weefsel metalloproteïnaseremmers (TIMPs). Dit leidt tot de overmatige afbraak van **nieuw extracellulair** matrix (ECM) en groeifactoren en tot het vrijkomen van ontstekingsbevorderende cytokinen, hetgeen gezamenlijk bijdraagt tot de instandhouding van een ongewenste ontstekingsreactie die het natuurlijke genezingsproces blokkeert. Desalniettemin zijn er slechts enkele remmers of modulators van MMPs klinisch getest. De meest recente daarvan is de collageen/ORC-matrix (Promogran®). Deze matrix vormt een gel bij con-

**Tabel 5. Praktische toepasbaarheid van het wondverband**

	NOSF		Controle	
	n*	n (%)	n*	n (%)
Moeite met verwijderen van het wondverband	1050	4 (0,4%)	984	110 (11,2%)
Verkleving van het wondverband met de wond	328	12 (3,4%)	358	56 (17,1%)
Bloeden tijdens verwijdering van het wondverband	1045	4 (0,4%)	980	34 (3,5%)
Pijn bij het verwijderen van het wondverband **	1045	33 (3,2%)	1092	152 (15,4%)

\* aantal observaties

\*\*pijn werd geclassificeerd als belangrijk/zeer belangrijk door de verpleegkundige

tact met **het wondvocht** en is in staat om de activiteit van verschillende MMPs te absorberen en te remmen [21,37]. In een gecontroleerde studie in de diabetische voet zijn aanwijzingen gevonden dat Promogran® de genezing beter stimuleert dan een gaasje gedrenkt in zoutoplossing [38]. In een andere studie in ulcus cruris venosum werd Promogran® geïntegreerd in een vaseline-wondverband en bleek de wondgenezing significant verbeterd [27]. Vandaar dat dit wondverband geselecteerd is als controle voor deze studie.

De wonden die in deze studie onderzocht zijn, kunnen gezien worden als moeilijk genezende wonden. De gemiddelde leeftijd van de patiëntenpopulatie was meer dan 70 jaar, de wonden waren gemiddeld al elf maanden aanwezig, 61% van de wonden was een recidief en het gemiddelde wondoppervlakte bij aanvang van de studie was meer dan 10 cm<sup>2</sup>. Van al deze factoren is het bekend dat ze de wondgenezing negatief beïnvloeden [39-41], vandaar ook dat 70% van de geselecteerde wonden in de uitgangssituatie door ervaren artsen werd beoordeeld als stagnerend of verslechterend, ondanks een goed toegepaste lokale en algemene behandeling.

Het belangrijkste criterium voor effectiviteit was het percentage afname in wondoppervlak. Hoewel deze studie open was, werd het percentage wondafname centraal en geblijnd geëvalueerd door een onafhankelijke onderzoeker en werd de statistische analyse uitgevoerd door een onafhankelijk bedrijf. Dit eindpunt werd gekozen als een indicator voor de genezingsbevorderende werking in wonden waarin de wondgenezing was gestagneerd. Het blijkt dat een oppervlaktereductie van 20 tot 40% een sterke indicator is voor volledige genezing na 20 tot 24 weken in ulcus cruris [42-45]. Alle andere, secundaire eindpunten (absolute oppervlaktereductie (AR), genezingsnelheid (HR) en het percentage wonden dat een oppervlaktereductie heeft van > 40%) zijn gerelateerd aan dit belangrijkste cri-

terium en geven een indicatie van het effect van de geteste matrix op de initiatie van het genezingsproces.

Voor alle voorgaande primaire en secundaire parameters is het effect van de NOSF-matrix in ulcus cruris superieur gebleken ten opzichte van Promogran®. De resultaten suggereren dat de impregnatie van de lipidocolloïd matrix met NOSF klinische voordelen heeft boven op de bewezen positieve eigenschappen van de lipidocolloïd matrix in de behandeling van acute en chronische wonden [46-48]. Het effect van de Promogran® matrix op de oppervlaktereductie was lager dan in een studie van Vin et al [27]. Deze auteurs lieten zien dat behandeling met Promogran® gedurende 12 weken een gemiddelde oppervlaktereductie gaf van 54,4% (mediaan: 82,4%), hetgeen behoorlijk hoger is dan de waarden in deze studie (gemiddelde oppervlaktereductie van 8,3% met een mediaan van 13,0%). Deze discrepantie zou veroorzaakt kunnen worden door verschillen in de patiëntenpopulatie. De genezingsprognose was inderdaad gunstiger in de Promogran®-groep van de Vin-studie, met een gemiddelde bestaansduur van de wond van 8,4 ± 11,0 maanden (mediaan: 3 maanden) tegen 12,1 ± 7,7 maanden (mediaan: 12 maanden) voor de in Promogran®-groep deze studie. Tegelijkertijd was ook het wondoppervlak kleiner in de in Promogran®-groep van de Vin-studie: 7,0 ± 6,8 cm<sup>2</sup> (mediaan: 4,5 cm<sup>2</sup>) vergeleken met 10,4 ± 8,4 cm<sup>2</sup> (mediaan: 7,9 cm<sup>2</sup>) in de Promogran®-groep van deze studie.

Hoewel oorspronkelijk geen subgroepenanalyses voorzien waren, ondersteunen ze wel deze hypothese. Voor recente **ulcus cruris** (bestaansduur van 6 maanden of minder) bleek de wondoppervlakte in de uitgangssituatie het dichtst bij de resultaten uit de Vin-studie te liggen. In deze subgroep leek NOSF over het algemeen iets beter te presteren, maar werden er niet voor alle parameters significante verschillen gevonden tussen de beide wondverbanden. Daarentegen was het effect

van Promogran® duidelijk beter dan in de subgroep met langer bestaande wonden (dit waren eveneens de wonden met een groter wondoppervlak). Desalniettemin was het klinische effect van Promogran® in langer bestaande wonden matig in vergelijking met het zeer duidelijke, klinisch relevante effect van NOSFs op de wondgenezing: 55% van de wonden die behandeld werden met NOSF vertoonde een wondregressie van 40% of meer.

Het gebruiksgemak van de NOSF-matrix bleek beter dan dat van de controlebehandeling: de lokale wondverzorging leek makkelijker te zijn met de NOSF-matrix. Dit zou verklaard kunnen worden door het feit dat de NOSF-matrix geleverd wordt als een wondverband. De collageen/ORC matrix **wordt daarentegen een gel, waardoor er meer handelingen nodig zijn, hetgeen mogelijk trauma en pijn kan veroorzaken tijdens de verbandwissel.**

Met betrekking tot de lokale verdraagbaarheid is het opvallendste verschil tussen beide groepen dat het percentage meldingen van pijn en infectie dubbel zo groot is in de controlegroep. Het is inderdaad al eerder opgevallen dat de behandeling met Promogran® samengaat met frequente meldingen van pijn [27].

Er is geen duidelijke reden om het grotere aantal infecties te verklaren. Mogelijk zorgt de lagere effectiviteit van Promogran® voor een grotere kans op lokale infectie.

Kortom, deze studie evalueerde het effect van de nieuwe NOSF-matrix op de wondgenezing bij ulcus cruris venosum. De effectiviteit was beter dan die van een collageen/ORC matrix. Bovendien bleken de wonden met een slechte genezingsprognose (oude en grote wonden) het meest te profiteren van dit wondverband. NOSF lijkt dus een veelbelovende optie te zijn voor de behandeling van ulcus cruris venosum, vooral wanneer deze een slechte genezingsprognose hebben.



\*J-L. Schmutz(1), S. Meaume(2), S. Fays(3), Z. Ourabah(4), B. Guillot(5), M. Collier(6), S. Barrett(7), J. Smith(8), S. Bohbot(9), A. Domp Martin(10) et al.

**(1) MD. Head of Dermatology**

**Department. Fournier Hospital.**

**University of Nancy (Frankrijk)**

**(2) MD. Head of Geriatric Department.**

**Dermatologist. Charles Foix Hospital.**

**Ivry/Seine (Frankrijk)**

**(3) MD. Dermatologist. Fournier**

**Hospital. University of Nancy**

**(Frankrijk)**

**(4) MD. Geriatric Department. Charles**

**Foix Hospital. Ivry/Seine (Frankrijk)**

**(5) MD. Head of Dermatology**

**Department. Saint Eloi Hospital.**

**Montpellier (Frankrijk)**

**(6) Tissue Viability Nurse. Pilgrim**

**Hospital. Boston (Verenigd Koninkrijk)**

**(7) Tissue Viability Nurse. Hull Royal**

**Infirmary. Hull (Verenigd Koninkrijk)**

**(8) Tissue Viability Nurse. Blandford**

**Forum Hospital. Blandford (Verenigd**

**Koninkrijk)**

**(9) MD. Laboratoires URGO. R&D**

**Department. Chenôve (Frankrijk)**

**(10) MD. Dermatology Department.**

**Clémenceau Hospital. Caen (Frankrijk)**

Corresponding Author

Sylvie Meaume MD

Head of Geriatric Department

Charles Foix Hospital

7 Avenue de la République

94205 Ivry sur Seine

Tel: 33 1 49 59 45 07

E-mail: sylvie.meaume@cfx.ap-hop-paris.fr

## LITERATUUR

- Nelzen, O., D. Bergqvist, and A. Lindhagen, Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *Br J Surg*, 1994, 81(2): p. 182-7.
- Graham, I.D., et al., Prevalence of lower-limb ulceration: a systematic review of prevalence studies. *Adv Skin Wound Care*, 2003. 16(6): p. 305-16.
- Walker, N.K., et al., Does capture-recapture analysis provide more reliable estimates of the incidence and prevalence of leg ulcers in the community? *Aust N Z J Public Health*, 2002. 26(5): p. 451-5.
- Marklund, B., T. Sulau, and C. Lindholm, Prevalence of non-healed and healed chronic leg ulcers in an elderly rural population. *Scand J Prim Health Care*, 2000. 18(1): p. 58-60.
- Nelzen, O., et al., Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. *J Epidemiol Community Health*, 1991. 45(3): p. 184-7.
- Callam, M.J., et al., Chronic ulcer of the leg: clinical history. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1987. 294(6584): p. 1389-91.
- Baker, S.R. and M.C. Stacey, Epidemiology of chronic leg ulcers in Australia. *Aust N Z J Surg*, 1994, 64(4): p. 258-61.
- Steed, D.L., et al., Wound-healing trajectories as outcome measures of venous stasis ulcer treatment. *Int Wound J*, 2006. 3(1): p. 40-7.
- Steed, D.L., Wound-healing trajectories. *Surg Clin North Am*, 2003. 83(3): p. 547-55, vi-vii.
- Robson, M.C., et al., Wound healing trajectories as predictors of effectiveness of therapeutic agents. *Arch Surg*, 2000. 135(7): p. 773-7.
- Whitney, J.D., Overview: acute and chronic wounds. *Nurs Clin North Am*, 2005. 40(2): p. 191-205, v.
- Falanga, V., Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*, 2005. 366(9498): p. 1736-43.
- Sibbald, R.G., et al., Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. *Ostomy Wound Manage*, 2003. 49(11): p. 23-51.
- Mulder, G.D. and J.S. Vande Berg, Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. Relevance to debridement and new technologies. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2002. 92(1): p. 34-7.
- Bowler, P.G., Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann Med*, 2002. 34(6): p. 419-27.
- Murphy, M.O., et al., Expression of growth factors and growth factor receptor in non-healing and healing ischaemic ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006. 31(5): p. 516-22.
- Chan, R.K., et al., Effect of recombinant platelet-derived growth factor (Regranex) on wound closure in genetically diabetic mice. *J Burn Care Res*, 2006. 27(2): p. 202-5.
- Ovington, L.G., Overview of matrix metalloprotease modulation and growth factor protection in wound healing. Part 1. *Ostomy Wound Manage*, 2002. 48(6 Suppl): p. 3-7.
- James, T.J., et al., Evidence of oxidative stress in chronic venous ulcers. *Wound Repair Regen*, 2003. 11(3): p. 172-6.
- Mwaura, B., et al., The impact of differential expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer, matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 and PDGF-AA on the chronicity of venous leg ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006. 31(3): p. 306-10.
- Lobmann, R., et al., Expression of matrix metalloproteinases and growth factors in diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. *J Diabetes Complications*, 2006. 20(5): p. 329-35.
- Clarke-Moloney, M., et al., A review of technological approaches to venous ulceration. *Crit Rev Biomed Eng*, 2005. 33(6): p. 511-56.
- Harding, K.G., K. Moore, and T.J. Phillips, Wound chronicity and fibroblast senescence--implications for treatment. *Int Wound J*, 2005. 2(4): p. 364-8.
- O'Donnell, T.F., Jr. and J. Lau, A systematic review of randomized controlled trials of wound dressings for chronic venous ulcer. *J Vasc Surg*, 2006. 44(5): p. 1118-25.
- Palfreyman, S.J., et al., Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. 3: p. CD001103.
- Coulomb, B. Etude des effets d'un Composé Innovant sur des déséquilibres biologiques et biochimiques de la cicatrisation : Intérêt pour le traitement des plaies chroniques. In Update and new strategies in management of chronic wounds. 2006. Dijon (France).
- Vin, F., L. Teot, and S. Meaume, The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *J Wound Care*, 2002. 11(9): p. 335-41.
- Wiens, B.L., Choosing an equivalence limit for noninferiority or equivalence studies. *Control Clin Trials*, 2002. 23(1): p. 2-14,
- Piaggio, G., et al., Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Jama*, 2006. 295(10): p. 1152-60.
- Le Henaff, A., et al., Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. *Jama*, 2006. 295(10): p. 1147-51.
- Xue, M., N.T. Le, and C.J. Jackson, Targeting matrix metalloproteases to

- improve cutaneous wound healing. *Expert Opin Ther Targets*, 2006. 10(1): p. 143-55.
32. Medina, A., et al., Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *J Burn Care Rehabil*, 2005. 26(4): p. 306-19.
  33. Armstrong, D.G. and E.B. Jude, The role of matrix metalloproteinases in wound healing. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2002. 92(1): p. 12-8.
  34. Herouy, Y., et al., Matrix metalloproteinases and venous leg ulceration. *Eur J Dermatol*, 2000. 10(3): p. 173-80.
  35. Yager, D.R., et al., Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol*, 1996. 107(5): p. 743-8.
  36. Weckroth, M., et al., Matrix metalloproteinases, gelatinase and collagenase, in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol*, 1996. 106(5): p. 1119-24.
  37. Cullen, B., et al., Mechanism of action of PROMOGRAN, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*, 2002. 10(1): p. 16-25.
  38. Veves, A., P. Sheehan, and H.T. Pham, A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg*, 2002. 137(7): p. 822-7.
  39. Chaby, G., et al., Refractory venous leg ulcers: a study of risk factors. *Dermatol Surg*, 2006. 32(4): p. 512-9.
  40. Gohel, M.S., et al., Risk factors for delayed healing and recurrence of chronic venous leg ulcers--an analysis of 1324 legs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005. 29(1): p. 74-7.
  41. Skene, A.I., et al., Venous leg ulcers: a prognostic index to predict time to healing. *BMJ*, 1992. 305(6862): p. 1119-21.
  42. Gelfand, J.M., O. Hoffstad, and D.J. Margolis, Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol*, 2002. 119(6): p. 1420-5.
  43. Kantor, J. and D.J. Margolis, A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Dermatol*, 2000. 142(5): p. 960-4.
  44. Margolis, D.J., J.A. Berlin, and B.L. Strom, Which venous leg ulcers will heal with limb compression bandages? *Am J Med*, 2000. 109(1): p. 15-9.
  45. Phillips, T.J., et al., Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol*, 2000. 43(4): p. 627-30.
  46. Letouze A, Voinchet V, Hoecht B, Muentel KC, Vives F, Bohbot S. Using a new lipidocolloid dressing in paediatric wounds: results of French and German clinical studies. *Journal of Wound Care*. 2004. 13 (6): 221 – 225
  47. Meaume S, Ourabah Z, Cartier H, Granel-Brocard F, Bressieux J.M, Bohbot S. Evaluation of a lipidocolloid wound dressing in the local management of leg ulcers. *Journal of Wound Care*. 2005. 7 (14):329 – 34.
  48. Smith J, Barrett S, Hayes W, Kirby P, Walsh S, Gittins E, Whitehurst F, Cooper R. Evaluation of Urgotul® plus K- Four compression for venous leg ulcers. *British Journal of Nursing*. 2004. 13(6) (TVN Suppl): S20 – 28