

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 07.05.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung mit einer Fokussierung auf eine Bewertung der Endpunkte beauftragt.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Ausarbeitung sind

- die Beschreibung relevanter chronischer Wundentitäten,
- die Erstellung einer Übersicht zu Endpunkten, welche in klinischen Studien zur Wundbehandlung erhoben werden, und eine anschließende Bewertung der jeweiligen Operationalisierungen und der Validität der verwendeten Erhebungsinstrumente, ggf. unter Berücksichtigung der Wundentität,
- die Identifikation weiterer zentraler Studienmerkmale mit Bezug auf die jeweiligen Endpunkte wie beispielsweise die Studiendauer und die Erforderlichkeit der Verblindung und
- eine systematische Recherche nach Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss.

Methoden

Informationsbeschaffung und -bewertung

Wundentitäten, relevante Endpunkte und weitere Studienmerkmale

Zur Beschreibung relevanter chronischer Wundentitäten, zur Erstellung einer Übersicht zu Endpunkten und zur Identifikation zentraler Studienmerkmale erfolgte eine orientierende Recherche nach Publikationen unter anderem in MEDLINE, der International HTA Database, sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canada's Drug Agency (CDA) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Zusätzlich wurden die Websites des G-BA, des IQWiG, der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) durchsucht.

Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss

Es wurde eine fokussierte Recherche nach relevanten Surrogatvalidierungsstudien zur Bewertung der Validität des partiellen Wundverschlusses als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt: MEDLINE und Central.

Zusätzlich wurden relevante Referenzlisten und die Websites von G-BA, IQWiG, FDA und EMA gesichtet.

Informationssynthese

Beschreibung relevanter chronischer Wundentitäten

Anhand der Ergebnisse der orientierenden Recherche wurde eine Übersicht der identifizierten Wundentitäten erstellt. Hierbei wurden deren Häufigkeit, Epidemiologie, Ursachen, charakteristische Merkmale und spezifische Behandlungen beschrieben und darauf aufbauend die einzelnen Entitäten voneinander abgegrenzt.

Übersicht zu Endpunkten in klinischen Studien

Auf Grundlage der orientierenden Recherche wurde eine Übersicht über die in klinischen Studien zur Wundbehandlung regelhaft erhobenen Endpunkte erstellt. Dabei wurden die jeweiligen Operationalisierungen und die Validität der verwendeten Erhebungsinstrumente, ggf. unter Berücksichtigung der Wundentität, bewertet und darauf aufbauend wurde die Eignung dieser Endpunkte für die Nutzenbewertung eingeschätzt.

Identifikation weiterer zentraler Studienmerkmale mit Bezug auf die jeweiligen Endpunkte

Zentrale Anforderungen an Studien im Bereich der Wundbehandlung, wie z. B. Studiendauer, Studiengröße, Randomisierung und Notwendigkeit der Verblindung, wurden mit Bezug auf die jeweiligen Endpunkte beschrieben. Hieraus wurden Grundsätze für die Planung und Durchführung von klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung abgeleitet. Zudem wurde eine potenzielle Übertragbarkeit von Ergebnissen aus klinischen Studien zu einer Wundentität auf weitere Wundentitäten eruiert.

Surrogatvalidierungsstudien

Über die systematische Literaturrecherche identifizierte Surrogatvalidierungsstudien wurden anhand der Allgemeinen Methoden des Instituts auf ihre Eignung geprüft. Auf Basis der identifizierten Surrogatvalidierungsstudien wurde eine Einschätzung vorgenommen, ob der Endpunkt partieller Wundverschluss als valides Surrogat für patientenrelevante Endpunkte angesehen werden kann.

Ergebnisse

Entitäten chronischer Wunden

Für den vorliegenden Bericht wurden relevante Entitäten chronischer Wunden identifiziert. Dies sind zum einen chronische Wunden, deren Ursache eine Grunderkrankung ist, die den Heilungserfolg beeinflusst bzw. verhindert. Hierunter fallen das diabetische Fußulcus und Ulcus cruris (Ulcus cruris venosum, Ulcus cruris arteriosum, gemischt arteriell-venöser Ulcus cruris). Auch andere über einen längeren Zeitraum bestehende körperliche Einschränkungen (beispielsweise eine Immobilität) können die Ursache für die Entstehung einer chronischen

Wunde sein (Dekubitus). Des Weiteren können chronische Wunden u. a. durch Entzündungen oder Tumorerkrankungen, bei denen die Wunde nach der Operation nicht mehr heilt oder der Tumor selbst die Hautbarriere durchbricht, entstehen.

Relevante Endpunkte im Therapiegebiet chronischer Wunden

Allgemein patientenrelevant sind folgende Endpunkte, welche regelhaft in klinischen Studien im Therapiegebiet chronischer Wunden erhoben werden sollten:

Mortalität

Todesfälle sollten in klinischen Studien zur Behandlung chronischer Wunden regelhaft erhoben, ausgewertet und berichtet werden.

Morbidität

Vollständiger Wundverschluss und Vermeidung eines Rezidivs – Heilung

Das Erreichen eines vollständigen und nachhaltigen Wundverschlusses entspricht einer Heilung der Erkrankung. Der vollständige Wundverschluss und somit die vollständige Abheilung der Wunde hat für die Betroffenen den höchsten Stellenwert und ist bei den meisten Wundentitäten (ausgenommen ggf. palliative Behandlungssituationen) das primäre Behandlungsziel. Dieser Endpunkt ist somit patientenrelevant und sollte in jeder klinischen Studie in diesem Therapiegebiet erhoben werden.

Um die Nachhaltigkeit des vollständigen Wundverschlusses zu erheben, sollten alle randomisierten Patientinnen und Patienten unabhängig vom Erreichen eines (ggf. zwischenzeitlichen) vollständigen Wundverschlusses möglichst lange nachbeobachtet werden.

Partieller Wundverschluss – deutliche Verbesserung der Lebenssituation

Der vollständige Wundverschluss stellt zumeist das primäre Therapieziel dar. Allerdings kann in manchen Situationen auch ein partieller Wundverschluss eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation für die Patientinnen und Patienten bedeuten.

Allein auf Basis eines Vorteils einer Intervention gegenüber einer Vergleichsintervention bei der Verkleinerung einer Wundfläche lässt sich zunächst kein Nutzen begründen. Es ist zum Beispiel ohne Kenntnis und Bewertung der spezifischen Wundeigenschaft unklar, was eine 50-prozentige Verkleinerung einer Wundfläche für Patientinnen und Patienten bedeutet und ob diese Veränderung als spürbare Verbesserung der jeweiligen Lebenssituation wahrgenommen wird. Für die Ableitung eines Nutzens muss daher hinreichend sicher sein, dass sich ein partieller Wundverschluss unmittelbar auf patientenrelevante Aspekte auswirkt. Hierbei sind insbesondere die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Aktivitäten des täglichen Lebens, von Schmerzen sowie eine spürbare Veränderung einer über die Größe

hinausgehenden belastenden Wundeigenschaft (z. B. Ulzerationen) zu nennen. Dafür kann das Erreichen des partiellen Wundverschlusses in klinischen Studien an das im zeitlichen Zusammenhang stehende Erreichen einer Verbesserung in mindestens 1 unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt gekoppelt werden. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass der unter Intervention beobachtete partielle Wundverschluss für die Patientin / den Patienten relevant ist, da dieser tatsächlich mit einer Verbesserung in für die Patientinnen und Patienten unmittelbar spürbaren Endpunkten einhergeht. Des Weiteren fließen bei einer Kopplung des partiellen Wundverschlusses an die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Aktivitäten des täglichen Lebens auch potenziell belastende Eigenschaften der Wundversorgung ein wie beispielsweise die Anzahl der Verbandswechsel.

Schmerz

Bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden sind Schmerzen oft eine Kombination aus chronischem Schmerz und akutem Schmerz (z. B. beim Wundauflagenwechsel). Für die Erhebung der Schmerzintensität gibt es keine objektiven Maße. Daher ist eine Erhebung als patientenberichteter Endpunkt erforderlich. Diese sollte über ein validiertes, indikationsspezifisches oder generisches Instrument erfolgen. Ein indikationsspezifisches Instrument erlaubt in der Regel eine empfindlichere Messung der Veränderungen und ist besser interpretierbar. Es ist daher einem generischen Instrument in der Regel vorzuziehen.

(Erkrankungsbezogene) Hospitalisierung

Die Hospitalisierung sollte in Studien zur Behandlung chronischer Wunden als erkrankungsbezogene Hospitalisierung – Hospitalisierung aufgrund chronischer Wunden – erhoben werden. Um sicherzustellen, dass die Hospitalisierung auf die chronische Wunde zurückzuführen ist, sollte eine adäquate und transparente Adjudizierung der Ereignisse anhand einer prädefinierten Liste mit wundbezogenen Komplikationen (Wundblutungen, Wundinfektionen, etc.) erfolgen. Hierdurch können potenzielle Unterschiede im Versorgungskontext bei multinationalen Studien adressiert werden.

Amputation

Bei chronischen Wunden an den Unterschenkeln und Füßen (Ulcus cruris, diabetischer Fußulcus) besteht für die Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko einer Amputation im Krankheitsverlauf. Der Endpunkt Amputationen sollte in klinischen Studien zu chronischen Wunden an den Extremitäten erhoben werden.

Wundinfektion

Eine Wundinfektion ist aufgrund der klassischen Entzündungszeichen (Rötung, Überwärmung, Schwellung, Schmerz und eingeschränkter Funktion) regelhaft durch die Patientinnen und Patienten wahrnehmbar und kann zudem im fortgeschrittenen Stadium zu schwerwiegenden

Komplikationen wie einer lebensbedrohlichen Sepsis führen. Die Erhebung des Endpunkts Wundinfektion muss auf diesen klinischen Anzeichen und einer für die Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik beruhen und sollte dabei über etablierte Systematiken der jeweiligen Wundentitäten erfolgen.

Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe

Endpunkte zu Aktivitäten des täglichen Lebens und sozialer Teilhabe sind patientenrelevant, werden in klinischen Studien im Therapiegebiet chronische Wunden jedoch selten erhoben.

Die Einschränkungen der Betroffenen in diesen beiden Bereichen können insbesondere aus den Schmerzen, der eingeschränkten Mobilität und der Scham aufgrund von Wundgeruch / Exsudat resultieren.

Mit den Erhebungen des Endpunkts Aktivitäten des täglichen Lebens sollen die Fähigkeiten einer Person, grundlegende und instrumentelle alltägliche Aufgaben selbstständig auszuführen, beurteilt werden. Zu grundlegenden Aktivitäten gehören u. a. Baden / Duschen, Körperpflege, Anziehen, Toilettengang und Essen. Zu instrumentellen Aktivitäten gehören komplexere Aktivitäten, die für ein unabhängiges Leben notwendig sind, wie z. B. die Zubereitung von Mahlzeiten oder Einkaufen.

Für die soziale Teilhabe findet sich in der Literatur keine einheitliche, eingegrenzte Definition. Es werden verschiedene Formen der sozialen Teilhabe beschrieben, die die soziale Bindung (Beziehungen zu Menschen), die informelle soziale Teilhabe (gemeinsame Aktivitäten mit anderen Menschen) sowie ehrenamtliche Tätigkeiten umfassen.

Im Therapiegebiet chronische Wunden sollten sowohl die Aktivitäten des täglichen Lebens als auch die soziale Teilhabe mit geeigneten, validierten Instrumenten erhoben werden. Da die Ziele zur sozialen Teilhabe oder zu Aktivitäten des täglichen Lebens übergreifend für die Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden sehr heterogen sein können, kann es für die Erhebung dieser Endpunkte sinnvoll sein, für jede Patientin und jeden Patienten individuelle Ziele zu vereinbaren und die Beschreibungen der einzelnen Zielerreichungsstufen in Abstimmung zwischen Patientin bzw. Patient und Ärztin bzw. Arzt festzulegen.

Die Endpunkte Wundgeruch und Exsudat (Anstieg der Exsudatmenge und / oder Änderung der Farbe) sind allein aus der direkten Messung des Geruchs bzw. des Exsudats nicht ausreichend, um einen Nutzen zu begründen. Eine Relevanz ergibt sich für die Patientinnen und Patienten jedoch, wenn das Auftreten dieser Ereignisse zu sozialer Isolation und eingeschränkter Teilnahme am gesellschaftlichen Leben führt. Diese komplexen Zusammenhänge können z. B. über eine alleinige Abfrage der Geruchswahrnehmung nicht abgebildet werden. Diese Endpunkte müssen daher immer mit Bezug auf die daraus

resultierenden Einschränkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens oder die soziale Teilhabe der Patientinnen und Patienten erhoben werden.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand ist patientenrelevant. In Studien zur Behandlung chronischer Wunden kann die visuelle Analogskala des EQ-5D-Fragebogens zur Erhebung des Gesundheitszustands eingesetzt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind patientenrelevant. Allgemein sollten diese über validierte Instrumente erhoben werden, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert sind. Sowohl generische als auch krankheitsspezifische Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen in deutschsprachiger Form vor.

Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie zur Behandlung chronischer Wunden müssen im Studienverlauf aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UEs) nach einem etablierten System (z. B. Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Zulassung [MedDRA]) dokumentiert werden, unabhängig davon, ob jedes UE erfasst werden soll oder nur eine nach Inhalt oder Schweregrad vordefinierte Auswahl. Notwendig ist in jedem Fall die Erhebung aller schwerwiegenden UEs (SUEs) und aller UEs, die zum Therapieabbruch geführt haben. Für diese übergeordneten UE-Endpunkte sollten jeweils die Gesamtraten (Patientinnen und Patienten mit Ereignis) dargestellt werden.

Studienmerkmale

Klinische Studien im Therapiegebiet chronische Wunden sollten als RCTs durchgeführt werden. Zur Beantwortung von Fragestellungen im Therapiegebiet Wundbehandlung sind auch RCTs mit einem adaptiven Design denkbar, die es ermöglichen, auf zwischenzeitlich gewonnene Erkenntnisse innerhalb der Studie zu reagieren und Anpassungen für den weiteren Studienverlauf vorzunehmen. Bei der Durchführung einer Studie sollten sowohl Patientinnen und Patienten, Studienpersonal als auch die Personen, die die Endpunkterhebung vornehmen, verblindet sein. Sollte keine Verblindung durchgeführt werden – beispielsweise, weil die zur Aufrechterhaltung der Verblindung eingesetzten Maßnahmen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den relevanten Versorgungskontext potenziell gefährden – sollte zumindest sichergestellt werden, dass die obligatorische Teilnehmerinformation und -aufklärung über den potenziellen Nutzen oder Schaden der in der Studie eingesetzten Behandlungsoptionen neutral durchgeführt wird. Das ist insbesondere relevant für subjektiv erhobene Endpunkte wie z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität. Sofern in 1 Studie mehr als 1 Wundentität oder Wunden mit verschiedenen

Charakteristika betrachtet wird, ist es notwendig, die verschiedenen Entitäten als Stratifizierungsfaktor festzulegen und entsprechende Subgruppenanalysen zu planen.

Eine notwendige Voraussetzung für aussagekräftige Studien ist, dass die jeweiligen Behandlungen in den Studienarmen im Studienprotokoll klar definiert sind und sich zwischen den Studienarmen möglichst nur in der Prüf- bzw. Vergleichsintervention unterscheiden. Die Vergleichstherapie in einer Studie sollte die Standardbehandlung für das Behandlungsstadium der jeweiligen chronischen Wunde gemäß dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse abbilden. Bei der Studienplanung ist zu beachten, dass die Wundbehandlung während der Studie in den meisten Fällen aus einer Kombination verschiedener wundtyp- und phasenspezifischer Interventionen bzw. Therapiepausen bestehen kann. Im Studienprotokoll ist daher der Behandlungsalgorithmus für die kontrollierte Fortführung der Behandlung nach der initialen Studienbehandlung möglichst konkret festzulegen. Entsprechend sollten Leitplanken zur optimalen Therapiesteuerung definiert werden, die neben der Prüf- und Vergleichsintervention eine in weiten Teilen standardisierte und phasengerechte Behandlung aller eingeschlossener Patientinnen und Patienten nach der initialen Studienbehandlung sicherstellt. Auch der Einsatz von Begleittherapien zur Wundbehandlung sowie zur Behandlung der den chronischen Wunden zugrunde liegenden Erkrankungen sollte in den Studienarmen gleichermaßen erfolgen, dem aktuellen Versorgungsalltag entsprechen und im Studienprotokoll festgelegt werden.

Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, ist eine ausreichend lange Behandlungszeit inklusive einer sich anschließenden Nachbeobachtungszeit der erhobenen Endpunkte erforderlich. Die Mindestlaufzeit einer klinischen Studie im Therapiegebiet chronische Wunden ist dabei variabel und abhängig vom Therapieziel bzw. von den betrachteten Endpunkten zu wählen. Bei Studien mit dem Therapieziel einer Heilung (vollständiger Wundverschluss) sollte sich die Laufzeit an der erwarteten Zeit bis zur nachhaltigen Heilung orientieren. Hierfür wird eine minimale Gesamtstudiendauer von 6 Monaten angenommen. Bei Studien mit dem Therapieziel einer deutlichen Verbesserung (partieller Wundverschluss gekoppelt an einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt) können kürzere Gesamtstudiendauern ausreichend sein, sollten aber 3 Monate nicht unterschreiten. Bei der Untersuchung von Interventionen mit kurzfristigen Therapiezielen (wie beispielsweise die Infektionsresolution oder Schmerzverminderung) ist das übergeordnete Ziel für den Einsatz von Produkten zur Wundbehandlung zu bedenken, nämlich zur vollständigen Wundheilung beizutragen oder mindestens eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation für die Patientinnen und Patienten zu erreichen. Es ist nicht auszuschließen, dass phasenspezifische Interventionen, die nur kurzzeitig angewendet werden und deren Nutzen über kurzfristig erreichbare Endpunkte begründet werden soll, Einfluss auf erst später erreichbare Endpunkte wie den vollständigen Wundverschluss haben können. Es ist daher nicht sinnvoll, den Nutzen einer Prüfintervention zur Wundbehandlung allein auf Basis des kurzzeitig beobachteten

Effekts abzuleiten bzw. Studien mit einer verkürzten Studiendauer von unter 3 Monaten zu planen.

In begründeten Fällen kann eine Übertragung von Studienergebnissen (z. B. von einer Wundentität auf eine andere; von einer Intervention auf eine andere) geprüft und ggf. vorgenommen werden. Der methodische Ansatz zur Prüfung von Übertragbarkeit von Evidenz besteht darin, anhand der Evidenz zu einer teilweise abgewandelten Fragestellung (z. B. andere Intervention; andere Population) nachzuweisen, dass eine hinreichende Ähnlichkeit in den für Nutzen und Schaden relevanten Effekten vorliegt. Hierfür müssen bestimmte Mindestkriterien an die Aufbereitung der zur Verfügung stehenden Evidenz erfüllt sein. Dies umfasst die Definition der Ausgangs- und Zielfragestellungen, die Durchführung einer systematischen Informationsbeschaffung sowie die umfassende Aufbereitung der spezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten und der chronischen Wunden in den für die Übertragung relevanten Studienberichten und Publikationen für die Ausgangs- wie auch die Zielfragestellung. Übertragung von Evidenz ist grundsätzlich mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher sollten in den Studien zur Beantwortung der Ausgangsfragestellung hinreichend große und konsistente Effekte über mehrere Endpunkte hinweg vorliegen.

Partieller Wundverschluss als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte

Auf Grundlage einer systematischen Informationsbeschaffung wurde keine valide Surrogatvalidierungsstudie für den Endpunkt partieller Wundverschluss als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt identifiziert. Im vorliegenden Bericht wird jedoch ein Vorschlag für die Planung einer Surrogatvalidierungsstudie unterbreitet, nach deren Durchführung Aussagen zur Validität des partiellen Wundverschlusses als Surrogat für andere patientenrelevante Endpunkte getroffen werden können.

Fazit

Der vorliegende Bericht gibt Empfehlungen zur Planung und Durchführung von versorgungsrelevanten Studien im Therapiegebiet chronische Wunden. Entscheidende Punkte sind die Festlegung eines Behandlungsprotokolls zur Prüf- als auch zur Vergleichsintervention und zu etwaigen Begleitbehandlungen sowie die Festlegung einer angemessenen Beobachtungsdauer. Auch bei der Untersuchung von Interventionen mit kurzfristigen Therapiezielen sollte eine ausreichend lange Beobachtungsdauer geplant werden, um hinreichend sicher negative Auswirkungen auf das übergeordnete Therapieziel der vollständigen Wundheilung bzw. der deutlichen Verbesserung der Lebenssituation ausschließen zu können.

Es sollten sowohl Patientinnen und Patienten, Studienpersonal und Personen zur Endpunkterhebung verblindet werden. Die obligatorische Teilnehmerinformation und -

aufklärung über den potenziellen Nutzen oder Schaden der in der Studie eingesetzten Behandlungsoptionen sollte neutral durchgeführt werden. Einen hohen Stellenwert hat neben dem Endpunkt des vollständigen Wundverschlusses insbesondere die Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Morbidität, zu Aktivitäten des täglichen Lebens, zur sozialen Teilhabe, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Die konsequente Umsetzung dieser Empfehlungen wird die Evidenzlage zur Behandlung chronischer Wunden und damit auch die Versorgung der Patientinnen und Patienten deutlich verbessern.

Der vollständige Wundverschluss stellt zumeist das primäre Therapieziel dar, allerdings kann in manchen Situationen auch ein partieller Wundverschluss eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation für die Patientinnen und Patienten bedeuten. Allein auf Basis eines Vorteils bei der Verkleinerung einer Wundfläche lässt sich allerdings in der Regel kein Nutzen begründen. Es ist zum Beispiel ohne Kenntnis und Bewertung der spezifischen Wundeigenschaft unklar, was eine 50-prozentige Verkleinerung einer Wundfläche für Patientinnen und Patienten bedeutet und ob diese Veränderung als spürbare Verbesserung der jeweiligen Lebenssituation wahrgenommen wird. Für die Ableitung eines Nutzens muss daher hinreichend sicher sein, dass sich ein partieller Wundverschluss unmittelbar auf patientenrelevante Aspekte auswirkt. Hierbei sind insbesondere die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Aktivitäten des täglichen Lebens, von Schmerzen sowie eine spürbare Veränderung einer über die Größe hinausgehenden belastenden Wundeigenschaft (z. B. Ulzerationen) zu nennen. Dafür kann das Erreichen des partiellen Wundverschlusses in klinischen Studien an das im zeitlichen Zusammenhang stehende Erreichen von mindestens 1 unmittelbar patientenrelevanten Ereignis gekoppelt werden.

Geeignete Studien, die die Validität des Endpunkts partieller Wundverschluss als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte untersuchen, und den Anforderungen an eine Surrogatvalidierungsstudie entsprechen, liegen bislang nicht vor. Im vorliegenden Rapid Report wird daher ein Vorschlag für die Planung einer Surrogatvalidierungsstudie unterbreitet.