

# Wundbettvorbereitung, T.I.M.E. und ein Enzym-Alginogel: Literaturübersicht und die klinische Praxis

## Wound bed preparation, T.I.M.E. and an enzyme alginogel: A review of literature and clinical practice

R. White, E. Linssen

### ZUSAMMENFASSUNG

Der ganzheitliche Ansatz der Wundbettvorbereitung zur Wundbeurteilung ist weithin in die klinische Routinepraxis übernommen worden. Inzwischen wurde das Prinzip der Wundbettvorbereitung auf das T.I.M.E.-Modell ausgeweitet. Damit wird die klinische Umsetzung durch die Ergänzung des Beurteilungsverfahrens um spezifische Merkmale unterstützt. Das T.I.M.E.-Modell gibt dem Arzt Orientierung, indem es sich auf bestimmte Wundmerkmale konzentriert, so dass der Arzt die notwendigen Prioritäten setzen und eine entsprechende Behandlung durchführen kann.

Der Begriff Enzym-Alginogele (Flaminal®) wurde von einem internationalen Expertengremium geprägt. Die Hauptbestandteile von Flaminal – hydratisierte Alginat und antimikrobielle Enzyme – sind so konzipiert, dass sie eine antimikrobielle Breitbandwirkung entfalten, Flüssigkeit aufnehmen und das Wundmilieu feucht halten. Betrachtet man die Bedeutung der einzelnen Buchstaben der Abkürzung T.I.M.E. (T = Tissue – Gewebe, I = Inflammation – Infektion, M = Moisture – Wundexsudat, E = Edge – Wundrand), stellt man fest, dass Enzym-Alginogele in allen Aspekten der Wundbehandlung eine zentrale Rolle spielen. Enzym-Alginogele sind seit 12 Jahren im Handel erhältlich; in dieser Zeit wurde eine Reihe klinischer und wissenschaftlicher

Studien durchgeführt, die in dem Artikel in einer Übersicht vorgestellt werden.

### SCHLÜSSELWÖRTER

Wundbettvorbereitung, T.I.M.E., Enzym-Alginogele, Flaminal

### SUMMARY

The concept of wound bed preparation (WBP) is a holistic approach to wound assessment and has been widely incorporated into routine clinical practice. WBP has been expanded into the acronym 'T.I.M.E.' to assist with clinical implementation by adding specifics to the assessment process. TIME guides the clinician by focussing on specific wound characteristics, the requirement for the clinician to address priorities and implement treatments accordingly.

Enzyme alginogels (Flaminal®) have been positioned by an international panel of experts. The main components of Flaminal: hydrated alginates and antimicrobial enzymes, are designed to provide antimicrobial broad-spectrum action, fluid uptake and moist wound conditions. Taking the TIME acronym letter by letter (T = Tissue, I = Inflammation/infection, M = Moisture balance, E = Edge, epithelial advancement), enzyme alginogels are effective to all aspects of wound care. Enzyme alginogels have been commercially-available for 14 years during which a number of clinical and scientific studies have been conducted which are displayed in this article.

### KEYWORDS

wound bed preparation, TIME, enzyme alginogels, Flaminal

### Einleitung

Der ganzheitliche Ansatz der Wundbettvorbereitung zur Wundbeurteilung ist ein lang bewährtes Verfahren, das bereits in einigen Ländern zum klinischen Alltag gehört [17]. Inzwischen wurde das Prinzip der Wundbettvorbereitung auf das dynamische T.I.M.E.-Modell ausgeweitet, mit dem das Beurteilungsverfahren um spezifische Merkmale ergänzt und die klinische Umsetzung unterstützt wird. Es dient zur gezielten Behandlung der Wundmerkmale und wird seit mehr als zehn Jahren weltweit vermehrt eingesetzt [17]. Das T.I.M.E.-Modell konzentriert sich auf spezifische Wundmerkmale, so dass der Arzt die erforderlichen Prioritäten setzen und eine entsprechende Behandlung durchführen kann.

Wichtig ist hierbei die Funktion (Wirkungsweise) des Verbands bzw. der Behandlung und nicht die Zusammensetzung [7]. Das wiederum verlangt vom behandelnden Arzt Kenntnisse über die Behandlungskomponenten und die Anwendungsgebiete.

### Enzym-Alginogele

Enzym-Alginogele werden von Flen Pharma (Belgien) unter dem Markennamen Flaminal® in den Versionen Forte (5,5 Gewichtsprozent Alginat) und Hydro (3,5 %) angeboten. Das Produkt verfügt über eine Dreifachwirkung, die der Zusammensetzung aus Alginat, Glukose-Oxidase/Laktoperoxidase-Enzymsystem und der physikalischen Gelformulierung zuzuschreiben ist (3). Enzym-Alginogele sind seit 12 Jahren auf dem Markt und wurden seitdem in einer Reihe klinischer und wissen-

Richard White,  
Professor für Gewebevitalität, Universität  
Worcester, Großbritannien,  
E-Mail: richard@medicalwriter.co.uk  
Eveline Linssen, Flenpharma, Belgium

schaftlicher Studien untersucht [6, 11, 11, 13, 15]. Ein Expertengremium, das sich mit der Klärung der klinischen Einordnung dieser Produkte beschäftigte, hat die Bezeichnung „Enzym-Alginogele“ geprägt [2]. Darüber hinaus hat das Gremium zur Unterstützung der Ärzte im Praxisalltag genau definiert, in welchem Verhältnis die Zusammensetzung zur klinischen Wirkungsweise im Rahmen des T.I.M.E.-Modells steht.

### Das T.I.M.E.-Prinzip

Betrachtet man die Bedeutung der einzelnen Buchstaben in der Abkürzung T.I.M.E., stellt man fest, dass Enzym-Alginogele in allen Aspekten der Wundbehandlung eine zentrale Rolle spielen.

Das „T“ steht für das Wundgewebe (tissue). Die Gelformulierung sorgt dafür, dass totes Gewebe und Fibrin aufgelöst werden und stimuliert dadurch das autolytische Debridement [17]. Das Gewebe wird von den Alginaten absorbiert.

Das „I“ steht für Infektion/Entzündung (infection/inflammation). Das antimikrobielle Enzymsystem ist in der Lage, die Bakterienlast und den Biofilm zu reduzieren [6, 9, 20]. Die Entzündungsaktivität wird verringert [11], unter anderem auch durch die Alginate [25]. Dies trägt zur Wundheilung bei, denn durch eine unkontrollierte Entzündung kann eine Wunde bekanntlich chronisch werden [5, 26].

Das „M“ bezieht sich auf das Feuchtigkeitsungleichgewicht (moisture imbalance) bzw. die Mazeration. Durch die hohe Absorptionsfähigkeit des Alginats wird überschüssiges Exsudat in ein Gel umgewandelt und das Flüssigkeitsgleichgewicht in der Wunde unter Kontrolle gebracht [21].

Das „E“ schließlich steht für die Wundränder (edge of the wound) bzw. das Epithel. Hieran lässt sich die Heilung ablesen, denn eine fortschreitende Reepithelisierung ist ein positives Zeichen dafür, dass sich die Wunde zu schließen beginnt. Die empfindlichen Gewebe in solchen Wunden müssen geschützt werden. Die Alginatablagerung an den Wundrändern bildet einen Schutzfilm gegen Mazeration. Darüber hinaus sind Enzym-Alginogele trotz ihrer antimikrobiellen Eigenschaften nicht toxisch für neu gebildete Epithelzellen [1, 9].

### Enzym-Alginogele im Spiegel der Literatur

In wissenschaftlichen Studien kann mithilfe des T.I.M.E.-Modells die antimikrobielle und entzündungshemmende Wirkung in vitro und ex vivo nachgewiesen werden. Feuchtigkeitskontrolle und Flüssigkeitsaufnahme können anhand standardisierter Testmethoden ebenfalls in vitro gemessen werden. Der „E“- oder Epithel-/Wundrand-Aspekt des T.I.M.E.-Modells kann in In-vitro-Zytotoxizitätsstudien an Zellen und Geweben belegt werden [20].

Die antimikrobielle Wirkung von Enzym-Alginogelen wurde im Rahmen verschiedener Kombinationen aus In-vivo- und In-vitro-Versuchen an klinischen Isolatn umfassend untersucht [9, 20]. Seit dem Nachweis bakterieller Biofilme in chronischen Wunden [19] gibt es eine lebhafte Debatte über deren klinische Bedeutung. Es ist weitgehend anerkannt, dass die meisten, wenn nicht sogar alle chronischen Wunden ein gewisses Maß an Biofilm [26] aufweisen und dieser die Heilung verzögert. Die Biofilmbildung muss daher möglichst verhindert bzw. bestehender Biofilm aufgelöst werden, damit die Heilung normal fortschreiten kann [27]. Das neu entwickelte Konzept der biofilmbasierten Wundbehandlung, die durch robustes Debridement und eine nachfolgende Anwendung bestimmter Antibiofilm-/antimikrobieller Wirkstoffe erreicht wird [18], hat sich allerdings noch nicht allgemein durchgesetzt. Auch wenn der Nutzen des Debridements von Schorf und nekrotischem Gewebe belegt ist, verwenden Ärzte aggressive Ansätze nur zurückhaltend – möglicherweise, weil sie das Wundbett keinesfalls verletzen möchten. In welchen Fällen ein Debridement mit nicht-traumatischen Mitteln effektiv sein kann, jedoch langsamer vonstattengeht, hängt vom Ausmaß des abgestorbenen Gewebes in der Wunde ab. Hier empfiehlt sich eine Stimulierung durch autolytisches Debridement [14]. Dies lässt sich mithilfe eines Enzym-Alginogels erreichen, wie zahlreiche klinische Berichte über verschiedene Wundarten belegen [10].

Da es keine validen Mittel zur Bewertung von Wirkstoffen gegen Biofilm in vivo gibt, hat man auf In-vitro-Laborstudien zurückgegriffen. Auf diese Weise wurden Enzym-Alginogele in einer Studie mit Biofilmen aus *Staphylococcus aureus*, Meticillin-resistentem *S. aureus* und *Pseudomonas*

*aeruginosa* untersucht [6]. Es zeigte sich, dass Enzym-Alginogele bereits in einer niedrigen Konzentration ( $\leq 0,5\%$  m/V) die Bildung von Biofilm verhindern und in einer höheren Konzentration die Aktivität von bestehendem Biofilm hemmen.

### Aktuelle klinische Nachweise zu Enzym-Alginogelen

Inzwischen wurden einige rein klinische und klinisch-wissenschaftliche Studien veröffentlicht [10, 13, 15, 16]. Es liegen auch Langzeiterfahrungen aus großen Zentren vor, in denen Fachärzte für Wundbehandlung, Dermatologie und Verbrennungen bei der Behandlung vieler Hundert Patienten im letzten Jahrzehnt umfangreiches Wissen erworben haben [2, 23].

In einer Fallserie an einem einzelnen Zentrum wurden 23 Patienten mit Wunden verschiedener Ätiologie mit dem Enzym-Alginogel behandelt [10]. Die Wunden der Patienten wurden anhand eines vorgegebenen Therapieplans behandelt und nach 14, 30 und 60 Tagen beurteilt. Das mediane Wundalter vor der Anwendung des Enzym-Alginogels lag bei 292 Tagen, wobei 18 der 23 Wunden hinsichtlich der Ätiologie eindeutig chronisch waren. Vier Wunden waren bei Behandlungsbeginn klinisch infiziert; davon waren drei nach 14 Tagen und die vierte nach 30 Tagen infektionsfrei. Nach zwei Monaten wurde ein starker Rückgang der Fläche und des Volumens aller behandelten Wunden festgestellt ( $p < 0,001$ ).

In einer retrospektiven Studie an zwei Gruppen von 30 Patienten mit Verbrennungen 2. Grades untersuchten Hoeksema et al. [13] Verbrennungen, die je nach Tiefe entweder mit dem Enzym-Alginogel oder mit Silbersulfadiazin 1 % Creme behandelt wurden. Sowohl die oberflächlichen Verbrennungen ( $p = 0,013$ ) als auch die tiefen Verbrennungen 2. Grades ( $p = 0,04$ ) heilten mit dem Enzym-Alginogel schneller.

In einer Pilotstudie wurde das Enzym-Alginogel bei der Behandlung chronischer Beingschwüre mit einem Hydrogel verglichen [13]. Die Fläche und das Volumen der Wunden wurden bei Studienbeginn und an den Tagen 7, 14 und 28 gemessen. Das Enzym-Alginogel war dem Hydrogel bezüglich der Verringerung der Wundfläche und des Volumens überlegen und zeigte bereits nach 7 Tagen eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des Wundvolumens. Einen Überblick über Pa-

**Tabelle 1**  
Literaturüberblick zu Eigenschaften von Flaminal® Hydro and Flaminal® Forte in Bezug auf Parameter zur Wundheilung.

Literaturstelle [#]	Art der Veröffentlichung/Untersuchung	medizinische Indikation	Unterstützt die Wundheilung	Wunddebridement	antimikrobiell	Exsudatmanagement	ungiftig/Wundrandschutz
24	Review	n. a.		X	X	X	X
23	Extended abstract	n. a.		X	X	X	X
11	In vivo and in vitro Untersuchungen	Ulcus cruris venosum					X
13	Retrospektive Kohortenstudie	Verbrennungen	X				
28	Review	n. a.		X	X	X	X
6	in vitro Untersuchung	n. a.			X		
29	Retrospektive Kohortenstudie	Verbrennungen	X		X	X	
2	Review / Konsensus	n. a.		X	X	X	X
10	Fallserien	Akute und chron. Wunden	X	X	X		
3	Fallbeispiele	Dekubitus	X	X	X	X	X
15	Retrospektive	Verbrennungen	X		X		
9	in vitro Untersuchung	n. a.			X		X
20	Pilotstudie	n. a.			X		X
22	Review	n. a.			X		X
8	Pilotstudie	Ulcus cruris venosum	X				
16	Fallserien	Ulcus cruris				X	
4	Evaluation	Verschiedene	X	X	X	X	X

parameter zur Wundheilung bei einigen Veröffentlichungen gibt die Tabelle 1.

### Diskussion:

Es ist eine Herausforderung, den passenden Wundverband auszuwählen und ihn richtig anzuwenden, so dass er allen Anforderungen der Wunde gerecht wird. Wundexsudat und Infektion oder zumindest eine kritische Kolonisation stellen die häufigsten Behandlungsprobleme dar. Der Arzt ist oft mit einer Wunde konfrontiert, bei der ein Debridement, die Kontrolle der Keimbelastung und die Entfernung des Exsudats erforderlich sind. Die Auswahl des Verbands gestaltet sich schwierig, u. U. können mehrere Verbände notwendig sein. Nicht selten umfassen Wunden verschiedene Gewebearten. Üblicherweise gehen Ärzte nach der Methode vor, das am stärksten pathologische Merkmal zuerst zu behandeln. Geschieht dies nicht, kommt es zu Kompromissen bei der Aus-

wahl des Wundverbands, oder es werden mehrere Verbände angelegt.

Die Enzym-Alginogele in ihren zwei Alginatkonzentrationen wurden speziell dafür entwickelt, die Wundbehandlung zu vereinfachen – ohne dabei die Wirksamkeit zu schmälern. Mittlerweile liegt ein umfassender Korpus wissenschaftlicher und klinischer Daten vor, der die Wirksamkeit dieser Produkte belegt.

### Interessenkonflikt

Prof. Richard White ist als Berater für die Firma Flenpharma tätig. Frau Eveline Lins- sen ist Mitarbeiterin der Firma Flenpharma.

### Literatur

1. ATIYEH BS, EL-MUSA KA, DHAM R [et al]: Scar quality and physiologic barrier function restoration after moist and moist-exposed dressings of partial-thickness wounds. *Dermatologic surgery* : official publication for American Society for Dermatologic Surgery 2003;29(1):14–20.

2. BEELE H, DURANTE C, KERIHUEL JC, RICE J, RONDASS A, STRYJA J, ET AL: Expert consensus on a new enzyme alginogel. *Wounds International* 2012;3(2):42–50.
3. BERNAERTS K, TOPPETS A, KEYAERTS I, ET AL: Wound bed preparation with an enzyme alginogel in the treatment of pressure ulcers. *Wounds UK*. 2012;8(4).
4. Berrington R: Flaminal®: It's About T.I.M.E. Poster, presented at Wounds UK congress 2001.
5. BJARNSHOLT T: The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Supplementum* 2013; (136):1–51.
6. COOPER RA: Inhibition of biofilms by glucose oxidase, lactoperoxidase and guaiacol: the active antibacterial component in an enzyme alginogel. *International wound journal* 2013.
7. CUTTING KF: Revising wound dressing classification. *Wounds UK*. 2011;7(4):135.
8. DE LA BRASSINNE M, THIRION L, HORVAT LI: A novel method of comparing the healing properties of two hydrogels in chronic leg ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(2):131–5.
9. DE SMET K, VAN DEN PLAS D, LENS D, SOLLIE P: Pre-clinical Evaluation of a New Antimicrobial Enzyme for the Control of Wound Bioburden. *Wounds*. 2009;21(3):65–73.
10. DURANTE CM: An open label non-comparative case series on the efficacy of an enzyme alginogel. *Journal of wound care* 2012;21(1):22, 4–8.

11. GRZELA T, NIDERLA-BIELINSKA J, LITWINIUK M, WHITE R: The direct inhibition of MMP-2 and MMP-9 by an enzyme alginogel: a possible mechanism of healing support for venous leg ulcers. *Journal of wound care* 2014;23(5):278, 80–2, 84–5.
12. HOEKSEMA H, VERMEULEN B, VERBELEN J, ET AL: Flaminal Forte: an enzyme alginogel: 10 years experience in burn care 2011; Poster presentation at the European Burns Association Meeting. September 14–17, The Hague, Netherlands.
13. HOEKSEMA H, VANDEKERCKHOVE D, VERBELEN J, HEYNEMAN A, MONSTREY S: A comparative study of 1 % silver sulphadiazine (Flammazine) versus an enzyme alginogel (Flaminal) in the treatment of partial thickness burns. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 2013;39(6):1234–41.
14. HOFMAN D: The autolytic debridement of venous leg ulcers. *Wound Essentials* 2007;2:68–73.
15. KYRIOPOULOS E, VAN DEN PLAS D, PAPADOPOULOS O, PAPADOPOULOS S, ZAPANDIOTI P, TSOUTSOS D: The Use of a New Wound Alginogel for the Treatment of Partial-thickness Hand Burns. *Wounds* 2010;22(6):161–4.
16. LACARRUBBA F, PATANIA L, MICALI G: Open-label evaluation of an alginates hydrogel in the treatment of leg ulcers. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2005;140:83–8.
17. LEAPER DJ, SCHULTZ G, CARVILLE K, FLETCHER J, SWANSON T, DRAKE R: Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years?(\*). *International wound journal* 2012;9(Suppl 2):1–19.
18. RHOADS DD, WOLCOTT RD, PERCIVAL SL: Biofilms in wounds: management strategies. *Journal of wound care* 2008;17(11):502–8.
19. SERRALTA VW, HARRISON-BALESTRA C, CAZZANIGA AL, DAVIS SC, MERTZ PM: Lifestyles of Bacteria in Wounds. *Wounds* 2001;13(1).
20. VANDENBULCKE K, HORVAT LI, DE MIL M, SLEGGERS G, BEELE H: Evaluation of the antibacterial activity and toxicity of 2 new hydrogels: a pilot study. *The international journal of lower extremity wounds*. 2006;5(2):109–14.
21. WHITE RJ, CUTTING KF: Interventions to avoid maceration of the skin and wound bed. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)* 2003;12(20):1186–201.
22. WHITE R. FLAMINAL®: a novel approach to wound bioburden control. *Wounds UK* 2006;2(3).
23. WHITE RJ: Flaminal enzyme alginogel: A novel approach to the control of wound exudate, bioburden and debridement. *Journal of tissue viability* 2014;23(2):78–80.
24. WHITE RJ: The alginogel Flaminal®: An overview of the evidence and use in clinical practice. *Wounds UK* 2014; 10(3).
25. WIEGAND C, HEINZE T, HIPLER UC: Comparative in vitro study on cytotoxicity, antimicrobial activity, and binding capacity for pathophysiological factors in chronic wounds of alginate and silver-containing alginate. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 2009;17(4):511–21.
26. WOLCOTT RD, RHOADS DD, DOWD SE: Biofilms and chronic wound inflammation. *Journal of wound care*. 2008;17(8):333–41.
27. WOLCOTT RD, KENNEDY JP, DOWD SE: Regular debridement is the main tool for maintaining a healthy wound bed in most chronic wounds. *Journal of wound care* 2009;18(2):54–6.
28. WOUNDS UK BEST PRACTICE STATEMENT: The use of topical antimicrobial agents in wound management. London: Wounds UK, 2013 (third edition).
29. YU KH, YOON YI, LIM SA, ET AL: The Usefulness of Enzyme Alginogel (Flaminal®) for 2nd Degree Burn Patient Treatment. *J Korean Burn Soc.* 2013;16(2):109–14.