

IQWiG-Berichte · Jahr: 2006 Nr. 4

Vakuumversiegelungstherapie von Wunden

Abschlussbericht

Auftrag N04-03
Version 1.0
Stand: 13.03.2006

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema:

Vakuumversiegelungstherapie zur Behandlung von Wunden

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2004

Interne Auftragsnummer:

N04-03

Anschrift des Herausgebers:

IQWiG
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Telefon (02 21) 3 56 85-0

Telefax (02 21) 3 56 85-1

berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN

1864-2500



Vakuumversiegelungstherapie von Wunden

- Abschlussbericht -

[Auftrag N04-03]

Version 1.0

Stand: 13. März 2006

Thema: Nutzenbewertung der Vakuumversiegelungstherapie zur Behandlung von Wunden

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 21.12.2004

Interne Auftragsnummer: N04-03

Externe Sachverständige:

Dr. Stefan Sauerland, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Lehrstuhl für Chirurgische Forschung der Universität Witten/Herdecke; Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln

Dr. Sven Gregor, Klinik für Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Krankenhaus Merheim, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Lehrstuhl Chirurgie I der Universität Witten/Herdecke; Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln

Dr. Jan F. Krahn, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Lehrstuhl für Chirurgische Forschung der Universität Witten/Herdecke; Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln

Dr. Marc Maegele, Klinik für Unfallchirurgie, Krankenhaus Merheim, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Lehrstuhl für Unfallchirurgie/Orthopädie der Universität Witten/Herdecke; Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln

Prof. Dr. Edmund A. M. Neugebauer, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Lehrstuhl für Chirurgische Forschung der Universität Witten/Herdecke; Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln

Externes Peer Review:

Dr. Christoph M. Seiler, Studienzentrum der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Unfallchirurgie und Poliklinik, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburgstraße 27

51105 Köln

Internet: <http://www.iqwig.de/>

Telefon: (0221) 35685-0

Fax: (0221) 35685-1

E-Mail: N04-03@iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	iii
TABELLENVERZEICHNIS	vi
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	vii
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	viii
1 ZIELE DER UNTERSUCHUNG	1
2 HINTERGRUND	2
3 PROJEKTABLAUF	6
4 METHODEN	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	7
4.1.3 Zielgrößen.....	7
4.1.4 Studientypen	8
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	9
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien.....	9
4.2 Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Literaturrecherche.....	10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	11
4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	12
4.2.4 Auswahl relevanter Studien.....	12
4.2.5 Einholung von Stellungnahmen und wissenschaftliche Anhörung	13
4.3 Informationsbewertung	14
4.3.1 Datenextraktion	14
4.3.2 Studien- und Publikationsqualität.....	14
4.3.3 Konsistenz der Informationen	16
4.4 Informationssynthese und -analyse	16
4.4.1 Meta-Analyse.....	16
4.4.2 Sensitivitätsanalyse.....	17
4.4.3 Subgruppenanalysen.....	17
4.5 Abweichungen vom Berichtsplan	17
4.5.1 Änderungen bis zur Erstellung des Vorberichts	17
4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts	18

5	ERGEBNISSE	19
5.1	Informationsbeschaffung	19
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	19
5.1.2	Anfragen an Hersteller	22
5.1.3	Manuelle Suche in Kongressberichten	22
5.1.4	Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und anderen Quellen via Internet	22
5.1.5	Suche/Anfragen: Regulierungsbehörden/"Benannte Stellen"	23
5.1.6	Systematische Übersichten	24
5.1.7	Anfragen an Autoren	24
5.1.8	Informationen aus Stellungnahmen und wissenschaftlicher Anhörung	25
5.1.9	Resultierender Studienpool	25
5.1.10	Potenzieller Studienpool	26
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	26
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	26
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	29
5.2.3	Spezifische Aspekte der randomisierten Studien	30
5.2.4	Spezifische Aspekte der nicht randomisierten Studien	45
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen	56
5.3.1	Verkürzung der Heilungszeit der Wunde	56
5.3.2	Veränderung von Wundfläche oder -volumen	58
5.3.3	Veränderung der Wundoberfläche bei Hauttransplantation	62
5.3.4	Vermeidung von Wundrezidiven und Revisionseingriffen	63
5.3.5	Vermeidung von Amputationen	65
5.3.6	Reduktion der Mortalität	66
5.3.7	Besserung/Erhalt von Lebensqualität und Funktion	67
5.3.8	Vermeidung von Schmerzen	67
5.3.9	Vermeidung von Krankenhausaufenthalten	68
5.3.10	Reduktion der Notwendigkeit des Verbandwechsels	70
5.3.11	Reduktion der Notwendigkeit des Debridements	70
5.3.12	Reduktion unerwünschter Wirkungen und Komplikationen	71
5.3.13	Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses	72
6	ZUSAMMENFASSUNG	73
7	DISKUSSION	75
8	FAZIT	86
9	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	87
10	LITERATUR	89

11 ANHANG	99
Anhang A1	Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien 99
Anhang A2	Systematische Übersichten, Meta-Analysen, HTA-Berichte 110
Anhang A3	Liste der in den Stellungnahmen genannten Studien 111
Anhang B	Suchstrategie 114
Anhang C	Hinweise auf nicht publizierte randomisierte Studien 132
Anhang D	Antworten der Autoren 136
Anhang E	Protokoll der wissenschaftlichen Anhörung 138
Anhang F	Stellungnahmen 199

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1.	Liste der identifizierten randomisierten Studien.....	25
Tabelle 2.	Liste der identifizierten nicht randomisierten Studien.....	26
Tabelle 3.	Charakteristika der randomisierten Studien.....	40
Tabelle 4.	Ein- und Ausschlusskriterien der randomisierten Studien.....	41
Tabelle 5.	Beschreibung der durchgeführten Wundbehandlungen in den randomisierten Studien	42
Tabelle 6.	Basisdaten in den randomisierten Studien	43
Tabelle 7.	Studien- bzw. Publikationsqualität der randomisierten Studien.....	44
Tabelle 8.	Charakteristika der nicht randomisierten Studien.....	50
Tabelle 9.	Ein- und Ausschlusskriterien der nicht randomisierten Studien.....	52
Tabelle 10.	Beschreibung der durchgeführten Wundbehandlungen in den nicht randomisierten Studien	53
Tabelle 11.	Basisdaten in den nicht randomisierten Studien	54
Tabelle 12.	Studien- bzw. Publikationsqualität der nicht randomisierten Studien.....	55
Tabelle 13.	Zeit bis Wundverschluss ^(a) – randomisierte Studien.....	57
Tabelle 14.	Zeit bis Wundverschluss – nicht randomisierte Studien.....	57
Tabelle 15.	Quantitative Veränderung des Wundvolumens – randomisierte Studien.....	59
Tabelle 16.	Quantitative Veränderung der Wundfläche – randomisierte Studien.....	59
Tabelle 17.	Quantitative Veränderung der Wundfläche – nicht randomisierte Studien.....	59
Tabelle 18.	Veränderung der Wundoberfläche bei Hauttransplantation – randomisierte Studien	62
Tabelle 19.	Veränderung der Wundoberfläche bei Hauttransplantation – nicht randomisierte Studien	63
Tabelle 20.	Vermeidung oder Vereinfachung des operativen Wundverschlusses – randomisierte Studien	64
Tabelle 21.	Vermeidung oder Vereinfachung des operativen Wundverschlusses – nicht randomisierte Studien	64
Tabelle 22.	Vermeidung von Revisionseingriffen – nicht randomisierte Studien.....	65
Tabelle 23.	Vermeidung von Amputationen – randomisierte Studien.....	65
Tabelle 24.	Reduktion der Mortalität –randomisierte Studien.....	66
Tabelle 25.	Reduktion der Mortalität – nicht randomisierte Studien.....	66
Tabelle 26.	Reduktion von Schmerzen – nicht randomisierte Studien	68
Tabelle 27.	Krankenhausverweildauer in Tagen – nicht randomisierte Studien	69
Tabelle 28.	Reduktion von Komplikationen – randomisierte Studien.....	71
Tabelle 29.	Reduktion von Komplikationen – nicht randomisierte Studien.....	72

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Ergebnis der Literaturrecherche	21
Abbildung 2. Meta-Analyse zur quantitativen (prozentualen) Änderung der Wundgröße.....	61

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CCT	Controlled clinical trial
CE	Communautés Européennes
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
DF	Degrees of freedom
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
KCI	Kinetic Concepts, Inc
KI	Konfidenzintervall
ID	Identifizierungskode
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MDD	Medical devices directive
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MW	Mittelwert
OR	Odds ratio
PTB	Physikalisch Technische Bundesanstalt
RCT	Randomized controlled trial
SD	Standard deviation
SEM	Standard error of the mean
SMD	Standardized mean difference
UK	United Kingdom
USA	United States of America
VVS	Vakuumversiegelung

1 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden im Vergleich zu konventionellen Formen der Wundversorgung

und

- die Nutzenbewertung verschiedener Formen der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden im Vergleich untereinander

jeweils bei Patienten mit akuten oder chronischen Hautwunden jeglicher Ursache und Lokalisation hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele anhand von publizierter Literatur zu diesem Thema.

Unter Vakuumversiegelungstherapie ist dabei eine geschlossene Wundbehandlung mit großflächiger Ableitung über einen von außen oder intern drainierten Schwamm zu verstehen, bei der ein System den für die Drainage nötigen Unterdruck erzeugt.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der Vakuumversiegelung von Wunden.

2 Hintergrund

Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21. Dezember 2004 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden vorzunehmen. Die Auftragskonkretisierung erfolgte schriftlich am 21. März 2005.

Wunden und Wundheilung – Komplikationen und Konsequenzen

Wunden und ihre Versorgung sind – bis auf Ausnahmesituationen – mit teilweise sehr starken Schmerzen verbunden [1], die eine schmerzstillende Therapie erfordern, welche wiederum unerwünschte Wirkungen hervorrufen kann. Des Weiteren können Wunden und auch ihr erfolgreicher Verschluss, Funktionseinschränkungen, auch langfristiger Art, nach sich ziehen. Nicht oder schlecht heilende Wunden beziehungsweise Geschwüre können die Arbeitsfähigkeit, die körperliche Mobilität und den Allgemeinzustand von Menschen über Jahre mehr oder weniger stark einschränken und haben damit, aber auch aufgrund anderer Begleitumstände, wie zum Beispiel eine Geruchsbelästigung, einen unmittelbaren Einfluss auf die Lebensqualität. Auch Narben können als späte Komplikation alle Bereiche der Lebensqualität in erheblichem Maße beeinträchtigen. Weiterhin können sich chronische Wunden ausbreiten und die Amputation einer Extremität erforderlich machen. Darüber hinaus stellen chronische Wunden ein Milieu für Keime dar, die über die lokale Ausbreitung hinaus über den Blutstrom auch zu einer Besiedlung des ganzen Körpers und zum Tod durch Sepsis führen können. Somit können Wunden mit einer erheblichen Beeinträchtigung des körperlichen Wohlbefindens, der Lebensqualität und einem besonderen Risiko für Folgekrankheiten inklusive Amputation und Tod einhergehen [2,3].

Aus den genannten möglichen Konsequenzen einer Wunde leiten sich die patientenrelevanten Therapieziele der Wundbehandlung ab und zwar im Hinblick auf den Erhalt der körperlichen Funktionen, des körperlichen Wohlbefindens, der Lebensqualität und der Vermeidung von Komplikationen.

Konventionelle Wundbehandlung

Bei der konventionellen Wundbehandlung wird die Wunde mit Wundverbänden gedeckt, die aus verschiedenen Materialien (Beispiele: Gauze, Hydrokolloide, Alginat) bestehen und trocken oder angefeuchtet angewendet werden können. Die Art der Durchführung einer konventionellen Wundbehandlung hat eine sehr große Variationsbreite. Ein allgemein gültiger und einheitlich definierter Standard existiert nicht [4,5]. Zumeist erfolgt ein täglicher bis mehrmals täglicher Verbandswechsel [2].

Zur Wundbehandlung gehören gegebenenfalls neben der Beseitigung beziehungsweise Therapie der Ursache(n) für eine chronische beziehungsweise nicht heilende Wunde die chirurgische Entfernung abgestorbenen (nekrotischen) Gewebes (Debridement), die Förderung des Granulationsgewebes, der Erhalt eines feuchten Wundbetts und eine Infektionskontrolle.

Vakuumversiegelung von Wunden

Bei der Vakuumversiegelung (VVS) von Wunden handelt es sich um eine geschlossene Wundbehandlung mit großflächiger Ableitung über einen von extern oder intern drainierten Schwamm, bei der eine Vakuumpumpe oder eine Redon-Saugflasche den für die Drainage nötigen Unterdruck erzeugt und dessen Aufrechterhaltung durch eine Klebefolie mit luftdichter Abdeckung ermöglicht wird [6].

Die Vakuumversiegelung soll bei geschlossener Wundaufgabe mit Hilfe des Unterdrucksystems zu einem Abfluss des Exsudats, einer Ödemreduktion und einer Verbesserung der Durchblutung führen. Die damit verbundene verbesserte Versorgung mit Sauerstoff und Ernährung der Wundränder sollen zu einer verkürzten Wundheilungszeit beitragen [7]. Sie wird alternativ zur konventionellen Wundbehandlung eingesetzt beziehungsweise konsekutiv bei primärem Versagen der konventionellen Wundbehandlung.

Von einem kommerziellen Hersteller (Kinetic Concepts, Inc. [KCI], San Antonio, Texas, USA) wird für die Vakuumversiegelung von Wunden ein Komplettsystem ("V.A.C.[®] Therapie[™]") in Deutschland angeboten. Dieses besteht aus einer Vakuumpumpe, einem Auffangkanister für das Wundexsudat, einem Drainageschlauch als Verbindung zwischen Verband und Pumpe, sowie einem Verband, der aus einer Schaumstoff-Wundeinlage und einer luftdichten Abdeckfolie besteht. Die Stärke des an der Wunde aufgebauten Unterdrucks kann voreingestellt werden und wird durch das System konstant gehalten. Es gibt darüber hinaus

die Möglichkeit einer intermittierenden SogEinstellung. Innerhalb des Wundverbandes wird ein Drucksensor platziert, der Druckänderungen an die Pumpeinheit zurückmeldet. Dies dient dem Erkennen von Undichtigkeiten der Wundabdeckung. KCI ist alleiniger Lizenznehmer für das Produkt, Patentinhaber ist die Wake Forest University, Winston-Salem, North Carolina, USA.

Zur Frage, welcher Unterdruck zur Behandlung von Wunden am besten geeignet ist oder angewendet wird, wurden verschiedene Ergebnisse veröffentlicht beziehungsweise werden verschiedene Angaben gemacht [8-10], und sie ist Gegenstand weiterer Forschung [11]. Aufgrund diverser Herstellerempfehlungen, die insbesondere auf tierexperimentellen Studien beruhen, wird klinisch meist ein kontinuierlicher Unterdruck von 125 mmHg angewendet, dies entspricht einem Unterdruck von 16,7 kPa gemäß der gesetzlichen Einheiten in Deutschland [12].

Indikationen der Vakuumversiegelung von Wunden

Die Vakuumversiegelungstherapie wird vorwiegend zur Behandlung von nicht heilenden (chronischen) und sekundär zu verschließenden Wunden unterschiedlichster Ursache eingesetzt, zum Beispiel bei Vorliegen von chronischen Druckgeschwüren (Dekubitus), Geschwüren aufgrund von Gefäßerkrankungen (venös oder arteriell bedingt) und/oder neuralen Störungen (diabetisches Fußsyndrom), infizierten Wunden und bei offenen Bauchbehandlungen. Sie kommt darüber hinaus unterstützend bei Spalthauttransplantaten zum Einsatz [11]. Schließlich erstreckt sich das Einsatzgebiet auch auf die Wundbehandlung bei akuten und komplizierten Verletzungen, zum Beispiel als Folge von Verbrennungen oder Ablederungen [2,3,13].

Unerwünschte Ereignisse bei der Anwendung der Vakuumversiegelung von Wunden

Es findet sich in der Literatur eine Reihe von Berichten zu zum Teil schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei Anwendung der Vakuumversiegelungstherapie. Diese liegen aber überwiegend in Form von Einzelfallbeschreibungen oder kleineren Fallserien vor [14]. Konkret beschrieben wurden Fälle von Sepsis [15,16], toxischem Schocksyndrom [17], hypovolämischem Schock durch Flüssigkeitsverlust [18], arterieller Arrosionsblutung und Amputation einer Extremität [20]. Bei allen diesen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass entweder ein individueller Fehler in der An-

wendung der Vakuumversiegelungstherapie gemacht wurde oder aber das unerwünschte Ereignis nicht als Komplikation der Vakuumversiegelung, sondern vielmehr als schicksalhafter Verlauf der Grunderkrankung anzusehen ist.

Eine Mazeration der Haut in der direkten Umgebung der Wunde kann gerade bei sensiblen Hautarealen vorkommen, lässt sich aber durch hautfreundliche Auflagen teilweise verhindern. Hautmazerationen können auch durch die unsachgemäße Verwendung zu großer Schwämme oder durch unbemerkten Druckverlust verursacht sein [21], wobei moderne Unterdruckpumpen bei Druckverlust allerdings Alarm geben. In einem weiteren Einzelfall einer offenbar unsachgemäß durchgeführten Vakuumversiegelungstherapie wurde ein chronisch infizierter Wundsinus gefunden, der durch ein unbemerkt abgerissenes Stück Polyurethan-Schwamm verursacht worden war [22]. Schließlich fanden einzelne Autoren, die die bakterielle Besiedlung der Wunde untersuchten, einen Anstieg in der Zahl gewisser bakterieller Keime [15,23], während aber offenbar andere Bakterienspezies in ihrer Anzahl reduziert wurden [24].

Daneben gibt es Berichte über Schmerzen und leichtere Blutungen im Rahmen der Verbandswechsel, für die ein Zusammenhang zum angewendeten Unterdruck, dem verwendeten Material des Schwamms und der Häufigkeit der Verbandswechsel vermutet wird [25]. Schmerzen und leichtere Blutungen können jedoch zu den allgemeinen Begleiterscheinungen eines jeden Verbandswechsels gezählt werden.

3 Projekttablauf

Nach der Auftragserteilung durch den G-BA mit Datum vom 21.12.2004 und der schriftlichen Konkretisierung des Auftrags am 21.03.2005 wurde der Berichtsplan erstellt und mit Datum vom 13.05.2005 auf den Internet-Seiten des Instituts veröffentlicht.

In die weitere Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren. Der Vorbericht in der Version vom 23.11.2005 wurde am 01.12.2005 veröffentlicht und einem externen Peer Review unterzogen. Zu diesem Vorbericht konnten von allen Interessierten Stellungnahmen eingereicht werden (siehe **Anhang F**). Die Stellungnahmenfrist endete am 22.12.2005.

Alle Stellungnehmenden, die nach den Methoden des Instituts ihre potenziellen Interessenskonflikte dargelegt hatten, wurden zu einer wissenschaftlichen Anhörung am 10.01.2006 eingeladen. In der wissenschaftlichen Anhörung wurden die wesentlichen in den schriftlichen Stellungnahmen aufgeworfenen Aspekte diskutiert (siehe **Anhang E**). Im Anschluss an die wissenschaftliche Anhörung wurde der vorliegende Abschlussbericht erstellt.

4 Methoden

Die Methoden zur Erstellung des Berichts wurden im Berichtsplan vom 13.05.2005 vorab festgelegt. Sofern sich im Verlauf der Berichterstellung diesbezüglich Änderungen ergeben haben, sind diese im Abschnitt 4.5 dargestellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung geführt haben (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien zu Patienten mit akuten oder chronischen Hautwunden. Hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten wurden keine weiteren Einschränkungen gemacht.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Eingeschlossen wurden Studien, in denen eine Variante der Vakuumversiegelungstherapie im Vergleich zur konventionellen (traditionellen) Wundbehandlung oder im Vergleich zu einer anderen Variante der Vakuumversiegelungstherapie untersucht wurde.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Verkürzung der Heilungszeit der Wunde
- Vermeidung von Wundrezidiven und Reduktion der Notwendigkeit von Revisionseingriffen
- Vermeidung von Amputationen
- Reduktion der Mortalität
- Besserung beziehungsweise Erhalt der erkrankungsbezogenen Lebensqualität und Vermeidung von Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens

- Reduktion von Schmerzen durch die Wunden und durch die Wundversorgung
- Verkürzung der Dauer beziehungsweise Vermeidung von Krankenhausaufenthalten
- Reduktion der Notwendigkeit des Verbandwechsels und des Debridement
- Reduktion unerwünschter Wirkungen und Komplikationen der Therapie
- Reduktion der Narbenbildung und Verbesserung der subjektiven kosmetischen Heilungsergebnisse

Zu allen oben genannten Therapiezielen wurden die eingeschlossenen Studien nach quantifizierbaren Angaben jeglicher Art zum jeweiligen Therapieziel untersucht.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für den zu erstellenden Bericht gingen daher primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

Um allerdings wegen der bislang verfügbaren, begrenzt erscheinenden Evidenzlage [1-3,7,26,27] keine wesentlichen Ergebnisse zu übersehen, werden ergänzend auch die Ergebnisse nicht randomisierter Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrolle dargestellt. Die Berücksichtigung der Ergebnisse nicht randomisierter Studien kann insbesondere bei chirurgischen Fragestellungen eine sinnvolle Ergänzung darstellen [28,29].

Folgende Studientypen wurden somit in die Untersuchung eingeschlossen

- Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
- Nicht randomisierte Studien, sofern eine zeitlich parallele Kontrollgruppe gegeben war:
 - Kontrollierte klinische Studien ohne Randomisierung (CCTs); hierunter fallen auch Studien mit eindeutig inadäquatem Concealment (zum Beispiel alternierende Zuteilungsverfahren)
 - Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
 - Retrospektiv vergleichende Kohortenstudien
 - Fall-Kontroll-Studien

Berücksichtigt wurden sowohl interindividuelle Vergleiche aus Studien im Parallelgruppendesign als auch intraindividuelle Vergleiche und Crossover-Studien [30,31].

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Es erfolgte keine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika.

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden zusammenfassend Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten:

Einschlusskriterien

- E1 Patienten mit akuten oder chronischen Hautwunden
- E2 Intervention: Eine Variante der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden
- E3 Vergleichsintervention: Konventionelle Wundbehandlung oder eine andere Variante der Vakuumversiegelungstherapie
- E4 Zielgrößen gemäß Abschnitt 4.1.3
- E5 Kontrollierte klinische Studien (mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe) wie in Abschnitt 4.1.4. definiert

Ausschlusskriterien

- A1 Tierexperimentelle Studien
- A2 Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
- A3 Keine Volltext-Publikation verfügbar (*)

* Als Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [32] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, vollständig publizierte und nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer Vakuumversiegelungstherapie von Wunden wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Suche nach relevanter Literatur wurde zunächst am 04.05.2005 und dann mit Hilfe einer breiteren Strategie am 20.05.2005 in den folgenden bibliographischen Datenbanken durchgeführt.

- Ovid: MEDLINE "In-Process & Other Non-Indexed Citations 1966 to Present" (aktuell)
- Ovid: EMBASE "1980 to 2005"
- Ovid: CINAHL "1982 to 2005"
- Wiley InterScience: "The Cochrane Library: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)"

Die exakten Recherchestrategien sind im **Anhang B** hinterlegt. Sie wurden für jede einzelne Datenbank modifiziert, um den spezifischen Unterschieden der Literaturdatenbanken insbesondere hinsichtlich der Verwendung von Schlagwörtern gerecht zu werden.

Die systematische Suche nach nicht randomisierten Studien ist problematisch [33]. Bei der Entwicklung der Recherchestrategie wurde nach einem ersten Suchschritt am 04.05.2005 der Fokus der Strategie hinsichtlich des Publikationstyps und des Studientyps verbreitert, um nicht randomisierte parallel vergleichende Studien möglichst vollständig zu erfassen. Das heißt, alle Publikationen, in denen über vergleichende Studien berichtet wird, wurden in den Kreis der relevanten Dokumente einbezogen. Die Informationsabfrage ("Retrieval") wurde in einem zweiten Suchschritt modifiziert durchgeführt, um das Vollständigkeitsmaß ("Recall") in diesem Sinne zu erhöhen. Die modifizierte Suche erfolgte am 20.05.2005.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten und HTA-Berichte) wurde am 20.05.2005 in den folgenden bibliographischen Datenbanken der von Wiley InterScience angebotenen "The Cochrane Library" durchgeführt:

- "The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)"
- "Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)"

– "Health Technology Assessment Database (HTA)"

Die Suche nach relevanten Primärstudien und Sekundärpublikationen wurde durch die Literaturverzeichnisse der vom G-BA an das Institut weitergeleiteten 29 Stellungnahmen interessierter Fachkreise ergänzt.

Am 07.10.2005 wurde die Literaturrecherche unter Anwendung der im **Anhang B** hinterlegten Recherchestrategie in diesen Literaturdatenbanken wiederholt, um nach relevanten Studien zu suchen, die möglicherweise im Zeitraum vom 20.05.2005 bis zum 07.10.2005 neu erschienen sind.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurden folgende Schritte unternommen:

- Manuelle Suche in Kongressbänden
 - 1) 4th European Vacuum Therapy Symposium. Advances in Wound Care: Topical Negative Pressure (TNP) Wound Therapy, 16-18 June 2005, Salisbury, United Kingdom
 - 2) V.A.C.[®] Wundtherapie, 10 Jahre V.A.C., Drei-Länder-Kongress., 10-11 June 2005, Graz, Austria
 - 3) Symposium on Advanced Wound Care, 21-25 April 2005, San Diego, California, USA
 - 4) 2nd World Union of Wound Healing Societies Meeting, 8-13 July 2004, Paris, France
 - 5) V.A.C.[®] Wundtherapie, Anwendungsmöglichkeiten der V.A.C.[®]-Therapie im ambulanten sowie im klinischen Bereich, Drei-Länder-Kongress., 21-22 May 2004, Mainz, Deutschland
 - 6) Topical Negative Pressure (TNP) Therapy, Focus Group Meeting, December 2003, London, United Kingdom
 - 7) Vacuum Assisted Closure (V.A.C.[®]), 16-17 May 2003, Salzburg, Austria
 - 8) 11th Annual Meeting and Educational Symposium, Wound Healing Society, 16-18 May 2001, Albuquerque, New Mexico, USA

- Schriftliche Anfrage an Autoren zu Hinweisen auf weitere potenziell relevante Studien

- Schriftliche Anfragen an Hersteller
 - Kinetic Concepts, Inc. (KCI), San Antonio, Texas, USA
 - Blue Sky Medical, La Costa, California, USA

- Suche via Internet in öffentlich zugänglichen Studienregistern und anderen Quellen
 - U.S. Department of Health & Human Services, Washington, DC, USA: ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov/> (Zugriff am 27.09.2005)
 - United Kingdom's National Health Service (NHS), London, United Kingdom: The National Research Register (NRR): <http://www.nrr.nhs.uk/> (Zugriff am 27.09.2005)

- Suche bei/schriftliche Anfragen an Regulierungsbehörden beziehungsweise "Benannte Stellen"
 - U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/> (Zugriff am 27.09.2005)
 - Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn
 - TÜV Süddeutschland Holding AG, München

Den schriftlichen Anfragen sowohl an die Hersteller als auch an die Autoren wurde eine standardisierte Tabelle beigefügt, die als Muster für die Übermittlung der vom IQWiG gewünschten Informationen dienen sollte.

4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

In den erhaltenen Dokumenten (gemäß Abschnitt 4.2.2) wurden zusätzliche Informationen zu bereits identifizierten publizierten und nicht publizierten Studien gesucht. Darüber hinaus wurden Erstautoren und Sponsoren von identifizierten publizierten Studien angeschrieben und um Angabe zusätzlicher, für eine valide Bewertung der jeweiligen Studien wesentlicher Informationen gebeten.

4.2.4 Auswahl relevanter Studien

Die bibliographischen Angaben der Publikationen beziehungsweise Dokumente (gemäß vorangehender Abschnitte) wurden für die weitere Steuerung, Bearbeitung und Archivierung in

eine Datenbank importiert ("Reference Manager 11", Adept Scientific GmbH, Frankfurt am Main).

Im ersten Auswahlsschritt (erstes Screening) wurde anhand des Titels und des Abstracts (so weit vorhanden) entschieden, welche Publikationen unter Verwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien als "sicher nicht relevant (sicherer Ausschluss)" eingeordnet und für den weiteren Prozess ausgeschlossen werden konnten. Dies galt für Publikationen, die von beiden Gutachtern unabhängig voneinander als "nicht relevant" eingeteilt wurden. Alle übrigen Publikationen galten als "potenziell relevant". Spezifische Ausschlussgründe wurden in diesem Schritt nicht dokumentiert. Für die in themenrelevanten systematischen Übersichten beziehungsweise HTA-Berichten berücksichtigten Studien wurde ein Abgleich mit dem Ergebnis der Primärrecherche vorgenommen. Alle dort [1-3,7,26,27] berücksichtigten Studien wurden bereits durch die Primärrecherche erfasst.

Für den zweiten Auswahlsschritt (zweites Screening) wurden die entsprechenden Volltexte der potenziell relevanten Publikationen beschafft. Einige der zu beschaffenden Volltexte waren in chinesischer oder russischer Sprache verfasst. Diese Publikationen wurden von externen Sachverständigen übersetzt, die chinesisch beziehungsweise russisch als Muttersprache haben und über medizinische Expertise verfügen. Alle potenziell relevanten Studien wurden von zwei Gutachtern unabhängig voneinander im Volltext gesichtet, um zu entscheiden, welche Publikationen unter Verwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien von beiden Bewertern als "sicher relevant (sicherer Einschluss)" eingeordnet werden konnten. In Zweifelsfällen wurde die Entscheidung durch Konsens herbeigeführt. Die Ausschlussgründe im Rahmen des zweiten Screening sind ausführlich im **Anhang A1** dokumentiert.

4.2.5 Einholung von Stellungnahmen und wissenschaftliche Anhörung

An die Veröffentlichung des Vorberichts schloss sich eine vierwöchige Frist zur Abgabe von Stellungnahmen an. Hierzu wurde ein Formblatt bereitgestellt, das eine Stellungnahme zu drei Hauptaspekten ermöglichte:

- Im Vorbericht fehlende Originalstudien
- Im Vorbericht fehlerhafte Bewertung von Originalstudien
- Kommentare zur projektspezifischen Methodik

Nach Abschluss der Stellungnahmenfrist erfolgte eine wissenschaftliche Anhörung, in der die wesentlichen Aspekte der eingegangenen Stellungnahmen hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht diskutiert wurden.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in drei Schritten:

- Extraktion der Studiendaten
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und ggf. zwischen unterschiedlichen Informationsquellen zu ein- und derselben Studie

Am Ende dieses dreischrittigen Prozesses wurde unter Berücksichtigung der Studien- und Publikationsqualität sowie der Konsistenz der Informationen abschließend für jede Studie entschieden, ob die jeweilige Studie Eingang in die Nutzenbewertung findet und daher eine detaillierte Beschreibung im Abschlussbericht erfolgt.

4.3.1 Datenextraktion

Die inhaltlichen und biometrischen Details der eingeschlossenen Studien wurden von jedem der beiden Bewerter separat in standardisierte Dokumentationsbögen eingetragen. Es wurden zwei unterschiedliche Dokumentationsbögen verwendet, ein Bogen für die Dokumentation der Daten randomisierter kontrollierter Studien und ein Bogen für Daten nicht randomisierter Studien. Danach verglichen beide Bewerter ihre jeweiligen Auswertungen miteinander. Bei unterschiedlichen Ergebnissen zu einzelnen Bewertungskriterien wurde nach nochmaliger Textdurchsicht eine gemeinsame Auslegung im Konsensverfahren festgelegt.

4.3.2 Studien- und Publikationsqualität

Da ein vollständig verblindetes Studiendesign bei den diesem Bericht zugrunde liegenden Forschungsfragen als nicht realisierbar erschien, stellte eine verblindete Zielgrößenerhebung

ein wesentliches Qualitätskriterium der zu bewertenden Studien dar. Darüber hinaus sollte gewährleistet sein, dass in Vergleichsstudien zur konventionellen Wundbehandlung diese in qualitativ hochwertiger Weise durchgeführt wurde. Außerdem wurde beachtet, inwiefern sich die zu vergleichenden Gruppen bis auf die zu prüfende Intervention in anderen Aspekten im Rahmen der Wund- und/oder begleitenden Behandlung unterschieden. Um die Dauerhaftigkeit des Wundverschlusses und das Auftreten von Komplikationen überprüfen zu können, sollten die Studien über eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit verfügen. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde U.S. Food and Drug Administration (FDA) fordert in diesem Zusammenhang eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten [34], andere fordern Studiendauern von mindestens 5 Monaten und zusätzlich weitere 3 Monate Nachbeobachtung [35].

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität randomisierter kontrollierter Studien wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung (Concealment) der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Befunderheber
- Vollständige Beschreibung von eventuellen Dropouts beziehungsweise wesentliche Verletzung des Intent-to-treat-Prinzips

Darüber hinaus wurde unter Berücksichtigung der genannten Aspekte das Ergebnis der Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global klassifiziert. Vier verschiedene Kategorien des Merkmals "biometrische Qualität" standen zur Verfügung:

- Keine erkennbaren Mängel
- Leichte Mängel
- Grobe Mängel
- Unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ wäre die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen, auch wenn die Mängel behoben würden. Da wie oben beschrieben die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

4.3.3 Konsistenz der Informationen

An die Datenextraktion schloss sich gegebenenfalls ein Abgleich mit Informationen an, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3 beschriebene weiterführende Suche zu publizierten Studien gewonnen wurden. Sofern sich hieraus – aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst – Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse beziehungsweise die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Aspekte des Studiendesigns, der Studienqualität und die Ergebnisse der Studien wurden jeweils für den gesamten Studienpool zusammenfassend dargestellt.

4.4.1 Meta-Analyse

Daten zu einem Therapieziel sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ.

Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten basierte primär auf dem I^2 -Maß; ein I^2 -Wert $\geq 50\%$ wurde dabei als auffällig festgelegt, entsprechend einer "moderaten" Heterogenität [36].

Aufgrund der zu erwartenden geringen Anzahl randomisierter Studien wurden für Meta-Analysen neben RCTs auch nicht randomisierte parallel vergleichende Studien berücksichtigt, sofern die Ergebnisse mindestens einer randomisierten Studie adäquater Qualität für das entsprechende Zielkriterium vorlagen. Ergebnisse von randomisierten und nicht randomisierten Studien wurden dabei nicht aggregiert.

Um gegebenenfalls unterschiedlichen Messmethoden desselben Therapieziels Rechnung zu tragen – zum Beispiel Messung des Wundvolumens oder der Wundoberfläche zur Einschätzung der Wundheilung – wurde als Effektmaß für kontinuierliche Daten die gewichtete standardisierte Mittelwertdifferenz (standardised mean difference) verwendet.

Alle statistischen Analysen wurden mittels der Software von "SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, USA" in der Version 9.1.3 durchgeführt. Für die primäre Analyse wurde ein statistisches Modell mit zufälligen Effekten gewählt.

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen waren insbesondere vorab geplant für

- die biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3.2)
- die in den Publikationen beschriebenen Intention-to-treat-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen (sofern möglich) und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten

4.4.3 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren – soweit sinnvoll und durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Art der Wunde (chronisch versus akut)
- Geschlecht
- Alter

4.5 Abweichungen vom Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung haben sich im Vergleich zu der im Berichtsplan vorab dargestellten Methodik Änderungen ergeben. Diese betreffen einerseits die Notwendigkeit einer Spezifizierung oder Verdeutlichung eines Sachverhalts ohne wesentliche inhaltliche Relevanz, andererseits auch das methodische Vorgehen selbst. Die wesentlichen Änderungen sind im Folgenden aufgelistet.

4.5.1 Änderungen bis zur Erstellung des Vorberichts

Inhaltliche Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen

- Die eingeschlossenen Studien enthielten kaum verwertbare Angaben zur Zielgröße "Verkürzung der Heilungszeit der Wunde". Zusätzlich wurde daher das in mehreren Studien berichtete Surrogat-Merkmal "Veränderung der Wundfläche beziehungsweise des Wundvolumens" erfasst, wenngleich die Validität dieses Surrogat-Parameters unklar ist.
- In ähnlicher Weise wurde ergänzend das Surrogat-Merkmal "Veränderung der Wundoberfläche nach Hauttransplantation" erfasst, obwohl die Validität dieses Surrogat-Parameters ebenfalls unklar ist. Hierunter ist primär der Anteil der erfolgreich vaskulari-

sierten an der insgesamt transplantierten (auch bioartifiziellen) Haut zu verstehen ("graft take rate").

- Suche nach nicht publizierten Studien sowie zusätzlichen Informationen zu publizierten Studien in Kongressbänden und in Studienregistern.
- Suche bei/Anfragen an Regulierungsbehörden beziehungsweise "Benannte Stellen".

Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz

- Spezifizierung des Begriffs "Volltextpublikation" für Studien, die zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht in einer Fachzeitschrift veröffentlicht wurden.
- Explizite Angabe der Prüfung auf Datenkonsistenz innerhalb von und zwischen Informationsquellen.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Inhaltliche Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen

Es ergaben sich keine inhaltlichen Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen.

Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz

- Kennzeichnung von Evidenzstufen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (Abschnitt 9)
- Separater Abschnitt zur Darstellung der Einholung von Stellungnahmen und Durchführung einer wissenschaftlichen Anhörung
- Referenzierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien anhand der Studienbezeichnungen aus Abschnitt 9
- Aufnahme der Ergebnisse der Nachrecherche in das Flussdiagramm zum Ergebnis der Literaturrecherche (Abschnitt 5.1.1, **Abbildung 1**)

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien sowie zusätzlicher Informationen aus verschiedenen Quellen zu solchen Studien dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien an. Es folgen Angaben dazu, ob und inwieweit vorab geplante Meta-Analysen sowie Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden und was ihr jeweiliges Ergebnis ist.

5.1 Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Das Ergebnis der Suche nach publizierten Studien in bibliografischen Datenbanken sowie in Literaturverzeichnissen relevanter Sekundärpublikationen und der Stellungnahmen an den Gemeinsamen Bundesausschuss ist in **Abbildung 1** dargestellt.

Die Recherche in sieben elektronischen Literaturdatenbanken ergab 2512 Treffer. In den 29 Stellungnahmen an den Gemeinsamen Bundesausschuss wurden 851 Referenzen angegeben. Nach Suche in Studienregistern, manueller Suche in Kongressberichten und Anfrage bei Systemherstellern (siehe nachfolgende Abschnitte) wurden weitere 17 Zitationen erfasst, in denen Hinweise auf noch nicht vollständig publizierte randomisierte Studien zu finden waren. Zwei weitere Zitationen dieser Art waren bereits bei der Primärrecherche identifiziert worden.

Nach Aussortierung der Duplikate (923) identischer bibliographischer Angaben resultierten 2457 Zitationen für die Auswahl von Studien. Davon wurden im ersten Screening 2206 als sicher nicht relevant ausgeschlossen. Übrig blieben 251 potenziell relevante Publikationen. Im zweiten Screening wurden zunächst 21 Zitationen (19 Studien) für die Extraktion von Studiendaten eingeschlossen. Für 223 nicht relevante Artikel wurden die Ausschlussgründe im **Anhang A1** dokumentiert. Hinzu kommen sieben systematische Übersichten und HTA-Berichte, die nach weiteren relevanten Studien durchsucht wurden (**Anhang A2**). In sechs dieser in den letzten Jahren veröffentlichten systematischen Übersichten und HTA-Berichte [1-3,7,26,27] wurden keine zusätzlichen relevanten Primärstudien gefunden. Der siebte HTA-

Bericht einer kommerziellen Agentur aus dem Jahr 2003 [37] war nicht frei verfügbar. Aufgrund des Veröffentlichungsjahrs und nach Durchsicht eines Probeexemplars von HTA-Berichten dieser Agentur waren keine wesentlichen Zusatzinformationen zu erwarten.

In zwei dieser Berichte [3,7] wurde die Studie von Davydov 1994 [38] als relevant berücksichtigt. Nach Übersetzung aus dem Russischen zeigte sich, dass in dieser Publikation Wunddrainagen beschrieben sind, jedoch keine Vakuumversiegelung von Wunden, so dass diese Studie von der Bewertung ausgeschlossen wurde.

Die Nachrecherche vom 07.10.2005 ergab 156, nach Abzug von Dubletten 120 Treffer. Hierunter befanden sich zwei zusätzliche relevante HTA-Berichte [39,40] (**Anhang A2**), allerdings keine weiteren relevanten Primärstudien, auch nicht in den zusätzlichen HTA-Berichten. Eine Publikation aus der Nachrecherche berichtete über die ökonomische Evaluation einer bereits identifizierten randomisierten Studie [41].

Während der Erstellung des Vorberichts wurde eine randomisierte Studie veröffentlicht [42], die naturgegeben nicht durch die oben beschriebene systematische Literaturrecherche erfasst werden konnte, die jedoch in die Bewertung einfluss.

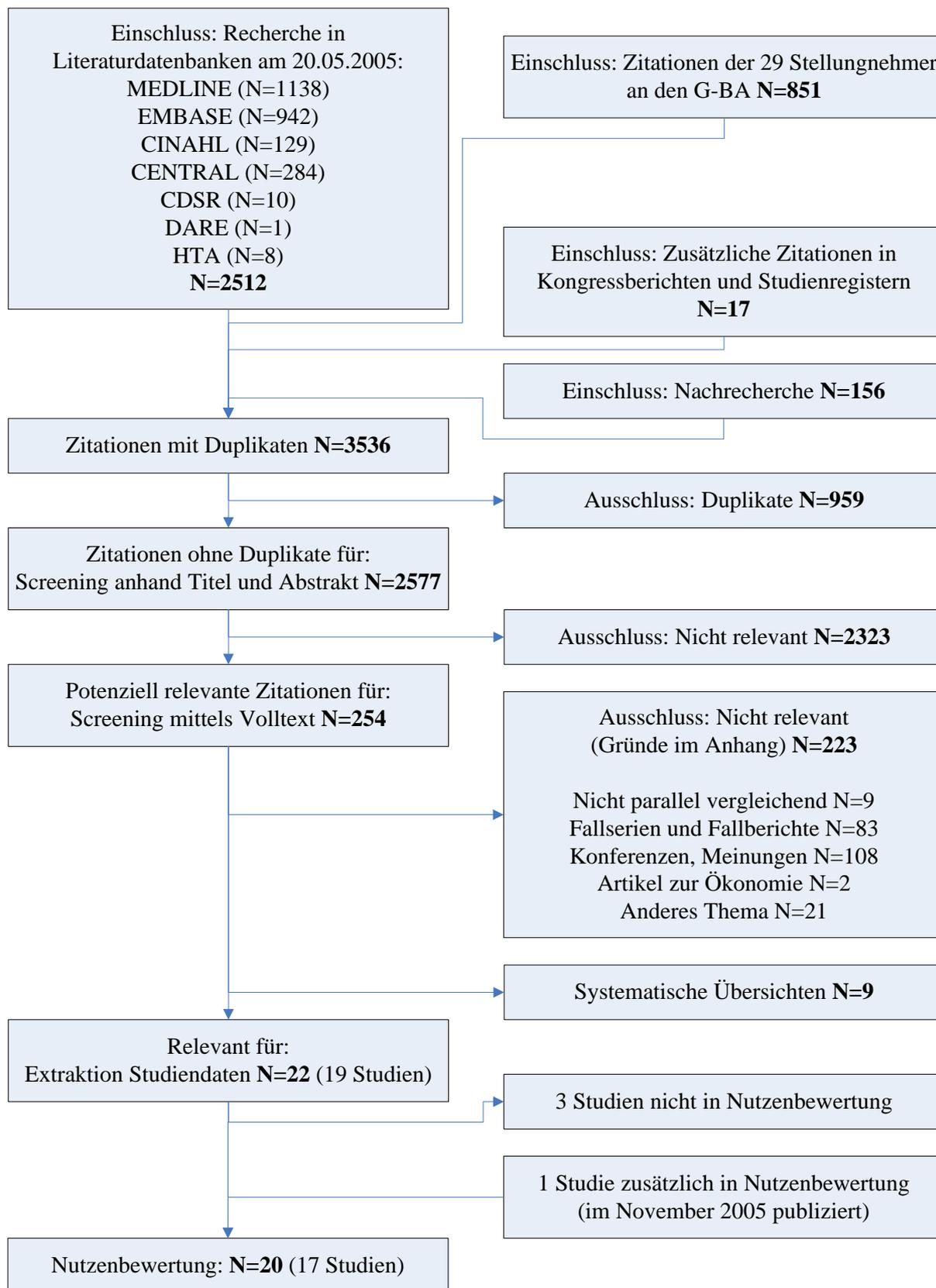


Abbildung 1. Ergebnis der Literaturrecherche

5.1.2 Anfragen an Hersteller

Der Hersteller KCI der Gerätegruppe "V.A.C.[®] Therapie™" unterstützt(e) 13 Studien, die zum Datum der Anfrage beziehungsweise einer Abstract-Veröffentlichung noch nicht anderweitig publiziert waren [43-55]. Fünf dieser Studien [43,45,46,50,54] wurden laut Angaben des Herstellers zwischenzeitlich abgebrochen wegen eines unzureichenden Einschlusses von Patienten ("slow enrollment"), hoher Ausfallrate von Patienten ("high attrition rates"), Veränderungen im klinischen Vorgehen ("changes in clinical practice") und unzureichendem Studiendesign ("design flaws"). Drei Studien [47,51,56] wurden inzwischen abgeschlossen, zwei [47,51] davon wurden publiziert [42,57].

Vom Hersteller Blue Sky Medical des Gerätes "Versatile 1 Wound Vacuum System" wurde ausschließlich auf Fallberichte verwiesen.

5.1.3 Manuelle Suche in Kongressberichten

Der Kongressbericht "2nd World Union of Wound Healing Societies Meeting" (Juli 2004, Paris, Frankreich) enthielt 10 [44,45,48-55] der 13 von der Firma KCI genannten Hinweise auf – zum Datum der Abstract-Veröffentlichung – noch nicht anderweitig publizierte Studien als Abstracts und zwei weitere Abstracts [58,59]. Dem Kongressbericht "11th Annual Meeting and Educational Symposium, Wound Healing Society" (Mai 2001, Albuquerque, New Mexico, USA) konnten Informationen zu einer weiteren noch nicht publizierten Studie entnommen werden [60]. In den übrigen genannten Kongressbänden gab es keine weiterreichenden Hinweise auf nicht publizierte Studien.

5.1.4 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und anderen Quellen via Internet

In den Studienregistern wurden Informationen zu sechs noch nicht publizierten Studien gefunden [56,61-65], wovon eine [56] bereits durch die Anfrage bei der Firma KCI identifiziert wurde [55]. Von den verbleibenden fünf befinden sich noch zwei in Durchführung [63,64], zwei sind bereits abgeschlossen [61,65], der Ausgang einer Studie [62] ist gegenwärtig nicht bekannt.

5.1.5 Suche/Anfragen: Regulierungsbehörden/"Benannte Stellen"

Auf der Internetseite der U.S. Food and Drug Administration wurden keine weiteren Hinweise auf nicht publizierte randomisierte Studien gefunden.

"V.A.C.[®] Therapie[™]" der Firma KCI ist ein aktives Medizinprodukt, das aufgrund der Richtlinie 93/42/EWG [66] in die Klasse IIa eingeteilt wurde. Die CE-Kennzeichnung dieses Produktes bringt zum Ausdruck, dass es mit den einschlägigen Produktrichtlinien der Europäischen Union übereinstimmt. Die Anbringung des CE-Kennzeichens und die vorausgehenden Bewertungen sind Aufgabe des Herstellers. Bei Produkten der Klasse II führt eine neutrale Prüfstelle, die so genannte "Benannte Stelle", ein Audit des Qualitätsmanagementsystems des Herstellers durch; falls dies nicht vorhanden ist, wird eine Baumusterprüfung vorgenommen. Die TÜV Süddeutschland Holding AG, München, wurde als Benannte Stelle um Auskunft gebeten, ob es konkurrierende Medizinprodukte zur "V.A.C.[®] Therapie[™]" gibt. Per Telefon am 23.09.2005 wurde mitgeteilt, dass aufgrund des Fehlens einer zentralen europäischen Datenbank keine verbindliche Aussage darüber gemacht werden kann, ob bei einer der vielen europäischen Benannten Stellen eine CE-Zertifizierung für ein konkurrierendes Medizinprodukt beantragt wurde. Es ist geplant, eine entsprechende Datenbank in der Zukunft aufzubauen.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) regelt bei Medizinprodukten allein die Vorkommnisbearbeitung, also die Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Das BfArM wurde um Auskunft gebeten, ob Vorkommnisse im Sinne von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Vakuumversiegelungstherapie gemeldet wurden. Mit E-Mail vom 22. August 2005 wurde mitgeteilt, dass lediglich eine schon längere Zeit zurückliegende Anwendermeldung vorliege, die bisher allerdings noch nicht abschließend bewertet worden sei. Laut telefonischer Auskunft vom 22. August 2005 sind solche Meldungen vertraulich und dürfen nur an das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung sowie an die zuständigen Landesbehörden weitergegeben werden. Allerdings erlaube die Tatsache einer nicht eilig vorangetriebenen Bearbeitung eine Interpretation dahingehend, dass es sich bei dem gemeldeten Vorkommnis um kein "generelles Problem" handele. Es wurde von Seiten des BfArM betont, dass aus methodischen Gründen aus der Häufigkeit von solchen Meldungen keine Rückschlüsse auf die Qualität von Medizinprodukten gezogen werden können.

5.1.6 Systematische Übersichten

Von Samson 2004 [2] wurden 10 von der Firma KCI unterstützte und zum damaligen Zeitpunkt nicht publizierte randomisierte Studien [43-45,48-54] erwähnt. Diese 10 Studien wurden bereits durch die manuelle Suche in Kongressbänden identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.3).

Von Pham 2003 [3] wurden die vorläufigen Ergebnisse der beiden Abstract-Berichte über randomisierte Studien von Greer 1999 [46], die aufgrund von Rekrutierungsproblemen nicht fortgesetzt worden ist (siehe Abschnitt 5.1.2), und von Heath 2002 [47], die zwischenzeitlich abgeschlossen und publiziert [57] ist (siehe Abschnitt 5.1.2), berücksichtigt. Darüber hinaus wurden von Pham 2003 [3] drei der noch nicht publizierten randomisierten Studien [61,62,65] zitiert, die bereits über die Suche in Studienregistern identifiziert wurden (siehe Abschnitt 5.1.4).

Nach Angaben des "Regional Group Coordinator" der "Cochrane Wounds Group" per E-Mail vom 14.10.2005 hat diese zwei systematische Übersichten zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden in Arbeit. Die Titel lauten "Topical negative pressure for partial thickness burns" und "Topical negative pressure for acute and traumatic wounds". Voraussichtliche Publikationstermine seien noch nicht bekannt.

5.1.7 Anfragen an Autoren

Die in den Abschnitten 5.1.2 bis 5.1.6 beschriebene Suche führte zusammengefasst zu 21 Abstract-Berichten zunächst anderweitig (noch) nicht identifizierbarer publizierter Studien (siehe **Anhang C**). Die Autoren dieser Berichte wurden angeschrieben, um standardisierte Informationen zum Stand der Studienentwicklung und zum Status der Veröffentlichung sowie gegebenenfalls die Überlassung vorläufiger Ergebnisse und eingereichter Journal-Manuskripte zu erfragen. Anhand dieser Anfragen konnten zwei Volltextpublikationen zugeordnet werden, so dass Hinweise auf 19 noch nicht publizierte Studien verbleiben.

Weiterhin wurden Autoren von drei publizierten Studien [67-69] gebeten, nicht dargestellte Ergebnisse zu ergänzen.

Weiterhin wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens (siehe **Anhang F**) eine umfangreiche Korrespondenz mit den Autoren der im November 2005 publizierten Studie von Armstrong und insbesondere mit dem Sponsor der Studie, der Firma KCI, geführt.

5.1.8 Informationen aus Stellungnahmen und wissenschaftlicher Anhörung

Aus der Einholung von Stellungnahmen (**Anhang F**) und der sich daran anschließenden wissenschaftlichen Anhörung (**Anhang E**) ergaben sich keine Hinweise auf noch nicht berücksichtigte beziehungsweise nicht identifizierte Studien, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Nutzenbewertung genügten.

Die Stellungnahmen zur Studie von Armstrong 2005 [42] und die hiermit in Zusammenhang stehende Korrespondenz lieferten Zusatzaspekte zur Beschreibung dieser Studie (siehe Abschnitt 5.2.3, Beschreibung Armstrong 2005).

Weitere im Rahmen der Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Anhörung vorgebrachte Aspekte werden im Abschnitt 7 ("Diskussion") aufgegriffen.

5.1.9 Resultierender Studienpool

Aus den verschiedenen Suchschritten und unter Einbezug der Studie von Armstrong 2005 [42] resultierten 20 vollständig abgeschlossene Studien, die initial als relevant eingeordnet wurden und über die in 23 Publikationen (**Tabellen 1 und 2**) berichtet wird. Von diesen wurden 9 als randomisierte Studien (**Tabelle 1**) und 11 als nicht randomisierte zeitlich parallel vergleichende Studien (**Tabellen 2**) kategorisiert. Alle diese Studien verglichen die Vakuumversiegelungstherapie mit der konventionellen Wundbehandlung. In der nicht randomisierten Studie von Wild 2004 [69] wurde zusätzlich ein Vergleich zweier Varianten der Vakuumversiegelungstherapie bei der Behandlung des offenen Abdomens vorgenommen.

Tabelle 1. Liste der identifizierten randomisierten Studien

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikationen	Ref.	In Nutzenbewertung
Armstrong 2005	Armstrong DG, Lavery LA. Lancet. 2005; 366: 1704-1710	[42]	Ja
Buttenschön 2001	Buttenschön K et al. Foot Ankle Surg. 2001; 7: 165-173.	[67]	Nein
Eginton 2003	Eginton MT et al. Ann Vasc Surg. 2003; 17: 645-649.	[21]	Ja
Ford 2002	Ford CN et al. Ann Plast Surg. 2002; 49: 55-61.	[70]	Ja
Jeschke 2004	Jeschke MG et al. Plast Reconstr Surg. 2004; 113: 525-530. Jeschke G. Plastische Chirurgie. 2003; 3: 127-131.	[71,72]	Nein
Joseph 2000	Joseph E et al. Wounds. 2000; 12: 60-67.	[73]	Ja
Moisidis 2004	Moisidis E et al. Plast Reconstr Surg. 2004; 114: 917-922.	[57]	Ja
Mouës 2004	Mouës CM et al. Wound Repair Regen. 2004; 12: 11-17. Mouës CM et al. J Wound Care. 2005; 14: 224-227	[24] [41]	Ja
Wanner 2003	Wanner MB et al. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2003; 37: 28-33.	[74]	Ja

In die eigentliche (Nutzen-) Bewertung gingen die Ergebnisse von zwei randomisierten Studien [67,71] und einer nicht randomisierten Studie [75] aufgrund besonders schwerwiegender Mängel nicht ein. Die Begründung dafür findet sich in der Beschreibung der Studien in den Abschnitten 5.2.3 und 5.2.4.

Tabelle 2. Liste der identifizierten nicht randomisierten Studien

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikationen	Ref.	In Nutzenbewertung
Doss 2002	Doss M et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 22: 934-938.	[76]	Ja
Etöz 2004	Etöz A et al. Wounds. 2004; 16: 264-269.	[25]	Ja
Genecov 1998	Genecov DG et al. Ann Plast Surg. 1998; 40: 219-225.	[77]	Ja
Huang 2003	Huang J et al. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2003; 17: 456-458.	[75]	Nein
Kamolz 2004	Kamolz LP et al. Burns. 2004; 30: 253-258. Haslik W et al. Zentralbl Chir. 2004; 129: S62-S63.	[78,79]	Ja
McCallon 2000	McCallon SK et al. Ostomy Wound Manage. 2000; 46: 28-34.	[80]	Ja
Page 2004	Page JC et al. Adv Skin Wound Care. 2004; 17: 354-364.	[81]	Ja
Scherer 2002	Scherer LA et al. Arch Surg. 2002; 137: 930-934.	[82]	Ja
Schrank 2004	Schrank C et al. Zentralbl Chir. 2004; 129: S59-S61.	[83]	Ja
Stone 2004	Stone P et al. Wounds. 2004; 16: 219-223.	[84]	Ja
Wild 2004	Wild T et al. Zentralbl Chir. 2004; 129: S20-S23.	[69]	Ja

5.1.10 Potenzieller Studienpool

Es wurden Hinweise auf weitere 19 potenziell relevante Studien mittels Suche in Abstract-Berichten und Anfragen an Autoren und Hersteller gefunden (siehe Abschnitte 5.1.2 bis 5.1.6 sowie die tabellarische Zusammenstellung der Charakteristika in **Anhang C**). Fünf dieser 19 Studien wurden abgebrochen. Bei vier Studien ist der Status unklar. Somit verbleiben zehn potentiell relevante (davon drei bereits abgeschlossene und sieben sich noch in Durchführung befindende) Studien, deren Ergebnisse noch nicht als Volltexte publiziert sind.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In allen 20 zunächst als relevant eingeordneten Studien wurde die Vakuumversiegelungstherapie mit konventionellen Wundbehandlungen verglichen. Bei einer dieser Studien (Wild 2004) wurden in einem dreiarmligen Design darüber hinaus zwei Varianten der Vakuumver-

siegelungstherapie untereinander verglichen (klassische versus bauchwundenspezifische Vakuumversiegelungstherapie). Der ursprünglich geplante Vergleich verschiedener Varianten der Vakuumversiegelungstherapie beschränkt sich daher auf die Erwähnung dieser Studie. In den folgenden Vergleichen zwischen Vakuumversiegelungstherapie und konventioneller Wundbehandlung werden beide Verumgruppen dieser Studie, die beide jeweils ähnliche Ergebnisse zeigten, zusammengefasst.

Es handelte sich um 9 randomisierte Studien (Armstrong 2005, Buttenschön 2001, Eginton 2003, Ford 2002, Jeschke 2004, Joseph 2000, Moises 2004, Mouës 2004, Wanner 2003), über die in 11 Publikationen berichtet wird und 11 nicht randomisierte parallel vergleichende Studien (Doss 2002, Etöz 2004, Genecov 1998, Kamolz 2004, Huang 2003, McCallon 2000, Page 2004, Scherer 2002, Schrank 2004, Stone 2004, Wild 2004), über die in 12 Publikationen berichtet wird. Die inhaltlichen Details (allgemeine Studiencharakteristika, Ein- und Ausschlusskriterien, Beschreibung der Prüf- und Kontrollinterventionen, Basisdaten) und methodische Aspekte der beiden Studienarten werden tabellarisch in den Abschnitten 5.2.3 (**Tabellen 3 bis 7**) und 5.2.4 (**Tabellen 8 bis 12**) zusammenfassend dargestellt. Den jeweiligen Tabellen vorangestellt ist eine Beschreibung von wesentlichen und/oder besonderen Aspekten der jeweiligen Studien.

Das Design der Studien variierte hinsichtlich der Untersuchungs- beziehungsweise Beobachtungseinheit "Patient" oder "Wunde". In der Mehrzahl der Studien stellten die Autoren interindividuelle Vergleiche an, einzelne Studien dagegen folgten einem intraindividuellem Design, in dem zwei Wunden desselben Patienten der Prüf- beziehungsweise Kontrollgruppe zugeordnet wurden (Joseph 2000, Genecov 1998, Kamolz 2004, Schrank 2004). In einer Studie (Moises 2004) wurden zwei Hälften derselben Wunde auf die Gruppen verteilt. Schließlich gab es eine Studie, in der ein klassisches Crossover-Design gewählt wurde (Eginton 2003).

Die in den Studien betrachteten Indikationsgebiete umfassen akute und chronische Wunden. Untersucht wurden Patienten mit plastischer Hautdeckung oder Spalthauttransplantation (sowohl Spender- als auch Empfängerseite) in fünf Studien (Jeschke 2004, Moises 2004, Genecov 1998, Scherer 2002, Stone 2004), diabetischen Fußulzera in vier Studien (Eginton 2003, Etöz 2004, McCallon 2000, Page 2004), Dekubitalulzera in drei Studien (Ford 2002, Joseph 2000, Wanner 2003), Verbrennungswunden der Hand (Kamolz 2004, Schrank 2004) bezie-

hungsweise Frakturen der Extremitäten (Buttenschön 2001, Huang 2003) in jeweils zwei Studien, postoperativer Sternumosteomyelitis (Doss 2002), offenem Abdomen bei Peritonitis (Wild 2004) und diabetischen Fußamputationswunden (Armstrong 2005) in jeweils einer Studie. Eine Studie schloss Patienten mit Wunden unterschiedlicher Genese ein (Mouës 2004). Die jeweilige Form der konventionellen Wundbehandlung erschien in allen Studien adäquat, auch wenn die Angaben hierzu teilweise spärlich waren und die genannten Verfahren stark variierten.

Lediglich in der Studie von Armstrong 2005 wurde über eine Stichprobenumfangsberechnung berichtet. Diese Studie hebt sich von den anderen Studien durch eine höhere Fallzahl ab. In allen anderen Studien wurde keine Fallzahlplanung dargestellt. Mouës 2004 erwähnt zwar eine solche Berechnung, gibt aber keine Details und keine Ergebnisse an. Insgesamt wurden in allen 20 zunächst als relevant eingeordneten Studien (beziehungsweise in den 17 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien) 677 (602) Patienten einbezogen, davon 371 (324) in randomisierten und 306 (278) in nicht randomisierten Studien.

Die Nachbeobachtungszeiträume in den Studien umfassten maximal ein Jahr (Page 2004), in der Mehrzahl der Studien jedoch deutlich kürzere Zeitintervalle. Diese lagen deutlich unterhalb der von der FDA [34] geforderten Mindeststudiendauer von 3 Monaten und waren für eine Erfassung eventueller Folgekomplikationen oder Wundrezidive bis auf wenige Ausnahmen unzureichend.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei allen Studien zwischen 40 und 70 Jahren. Wurde die Geschlechtsverteilung beschrieben, so zeigte sich stets ein Überwiegen männlicher Patienten. In einer Arbeit (Page 2004) wurden ausschließlich männliche Patienten untersucht. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden in keiner Studie untersucht. Die weitere Beschreibung der Patienten ist in den Studien mäßig gut dargestellt. Die Verteilung von relevanten Begleiterkrankungen und -therapien (wie Diabetes mellitus, periphere Durchblutungsstörungen, Infektionskrankheiten, immunsupprimierende systemische Erkrankungen, Behandlung mit Kortikosteroiden, Dialyse-Behandlung, Ernährungszustand der Patienten) auf die Prüf- und Kontrollgruppe war oft nicht nachvollziehbar, obwohl dies gerade bei den nicht randomisierten Studien wichtig wäre, um die Vergleichbarkeit der Gruppen abschätzen zu können.

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Insgesamt muss die Studien- und Berichtsqualität aller relevanten Studien als schlecht bezeichnet werden. Bei den randomisierten Studien fallen vor allem die häufig fehlenden Angaben zur Randomisationstechnik auf. Daneben ließen sich teilweise Diskrepanzen zwischen den Ergebnisdarstellungen im Text und in den Tabellen entdecken.

In keiner Studie wurde eine adäquate Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Publikationen sicher nachvollziehbar dargestellt. Bei zwei randomisierten Studie ließ sich allerdings anhand der schriftlichen Auskunft durch die Autoren eine klare Verdeckung der Gruppenzuordnung ("allocation concealment") eruieren (Armstrong 2005, Buttenschön 2001), die Ergebnisse der Studie von Buttenschön 2001 konnten allerdings nach eingehender Prüfung nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2.3, Beschreibung Buttenschön 2001). Die Studien von Etöz 2004 und McCallon 2000 betitelten sich zwar selbst als RCTs, die Beschreibung der Randomisierung war jedoch eher mit einer so genannten "Pseudo"- oder "Quasi"-Randomisation vereinbar, bei der eine Verdeckung der Patientenzuordnung eindeutig nicht gegeben ist, so dass diese Studien in der Gruppe der nicht randomisierten Studien geführt werden.

Eine Verblindung des behandelnden Personals oder der Patienten war nicht beziehungsweise kaum zu erwarten gewesen, aber auch eine verblindete Zielgrößenerhebung erfolgte in nur fünf der neun randomisierten kontrollierten Studien und in einer der nicht randomisierten Studien. Bei einer randomisierten Studie (Armstrong 2005) wird dieses Qualitätsmerkmal allerdings eingeschränkt, da das in der Publikation vorrangig berichtete Ergebnis, nämlich der komplette Wundverschluss, auch durch eine chirurgische Intervention erzielt werden konnte. Die Indikationsstellung dafür erfolgte aber durch die behandelnden Ärzte, die nicht verblindet waren.

Bei allen nicht randomisierten Studien wurden (entsprechend den Einschlusskriterien dieses Berichts) Therapie- und Kontrollgruppe zeitlich parallel therapiert. Lediglich in der Studie von Doss 2002 überlappten sich die Zeiträume, in denen die beiden Therapien eingesetzt wurden, nicht komplett. Die Datenerhebung erfolgte bei den nicht randomisierten Studien nur zum Teil in prospektiver Weise. Bei Doss 2002, Page 2004, Scherer 2002 und Stone 2004 wurden die klinischen Daten retrospektiv aus den Patientenakten erhoben. Bei Huang 2003 sowie Wild 2004 fehlten detaillierte Angaben zum zeitlichen Ablauf der Untersuchung; da

kein Hinweis auf ein prospektives Design bestand, wurden sie als retrospektive Studien eingeordnet.

In lediglich drei Studien wurde explizit jeweils ein primäres Zielkriterium genannt. In den restlichen Studien wurde nur in einem Fall über eine Adjustierung für multiples Testen berichtet, wobei die tatsächliche Durchführung der Adjustierung unklar bleibt (Jeschke 2004).

Aufgrund einer unklaren Darstellung war für fast alle der 20 Studien nicht sicher zu bewerten, ob eine ITT-Analyse verwendet, beziehungsweise wie mit Dropouts verfahren wurde. Bei Auffälligkeiten des Patientenflusses (z.B. nicht konsistente Angaben zur Anzahl der Patienten in den Gruppen) und keiner expliziten Berücksichtigung von Dropouts wurde letztlich eine Verletzung des ITT-Prinzips angenommen. Unter den RCTs befolgten nur Armstrong 2005 und Jeschke 2004 sowie – eingeschränkt – Buttenschön 2001 das ITT-Prinzip. Die Ergebnisse der beiden zuletzt genannten Studien konnten allerdings nach eingehender Prüfung nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2.3). Bei der Studie von Armstrong 2005 ist kritisch anzumerken, dass der Patientenfluss in der Publikation nicht transparent dargestellt wird, und dass die Anwendung des ITT-Prinzips für ein (patientenrelevantes) sekundäres Zielkriterium, nämlich die Amputationsrate, möglicherweise anti-konservativ erfolgte (siehe Abschnitt 5.2.3, Beschreibung Armstrong 2005).

5.2.3 Spezifische Aspekte der randomisierten Studien

Armstrong 2005

Diese Studie verdient eine etwas ausführlichere Würdigung, da sie mit 162 eingeschlossenen Patienten bei Weitem die größte randomisierte Studie ist – ihre Patientenzahl ist so hoch wie die der restlichen sechs für die (Nutzen-)Bewertung herangezogenen randomisierten Studien zusammen. Darüber hinaus erfüllt sie höhere Qualitätsmaßstäbe, obgleich erhebliche Mängel in der Studien-/Berichtsqualität bestehen (siehe unten).

Die Studie war multizentrisch angelegt, und es wurden Wunden nach partieller Fußamputation bei Patienten mit einem (zu etwa 90% Typ II) Diabetes mellitus betrachtet. Die Wunden waren im Durchschnitt 6 Wochen alt, allerdings zeigte sich eine große Variationsbreite (Standardabweichung 5 Monate). Die in der Publikation angegebene Beobachtungsdauer betrug 16 Wochen.

Nachfolgend werden zentrale Qualitätsaspekte der Studie im Hinblick auf Design und Auswertung dargestellt. Einige Details in dieser Beschreibung sind in den Stellungnahmen sowie der weiteren Korrespondenz vonseiten der Autoren und des Sponsors der Studie, der Firma KCI, zu finden.

Primäres Zielkriterium

Die Definition des primären Zielkriteriums und die Abgrenzung zu sekundären Zielkriterien waren der Publikation nicht eindeutig zu entnehmen. Es stellte sich die Frage, ob die Definition des primären Zielkriteriums – "kompletter Wundverschluss mit 100%iger Reepithelialisierung" – auch die Möglichkeit eines chirurgischen Wundverschlusses impliziert, da "die Rate der Wundheilung oder die Erleichterung des chirurgischen Wundverschlusses" gleichzeitig als sekundäres Zielkriterium definiert worden war. Dies ist deshalb von Bedeutung, weil – ohne der Ergebnisdarstellung vorgreifen zu wollen – die alleinige Betrachtung kompletter Wundverschlüsse ohne chirurgische Intervention als primäres Zielkriterium zu einem negativen Ergebnis der Studie, das heißt einem statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, geführt hätte.

In der Publikation wurde das kombinierte Kriterium bestehend aus komplettem Wundverschluss mit und ohne chirurgische Intervention vordergründig im Ergebnisteil präsentiert. In der Korrespondenz mit den Autoren und dem Sponsor der Studie ließ sich keine letztendliche Klärung dieser Frage erzielen. Allerdings ließ sich eruieren, dass das Protokoll der Studie in Bezug auf das primäre Zielkriterium in einem Amendment vom Juli 2004 modifiziert wurde. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits erste Daten der Studie ausgewertet und in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit unverblindet publiziert worden. Diese Modifikation beinhaltete die Reduktion von initial geplanten drei primären Zielkriterien (ohne Adjustierung des Irrtumsniveaus, wie auf Nachfrage in der Anhörung von den Firmenvertretern erklärt wurde), nämlich:

- (1) "Inzidenz des kompletten Wundverschlusses"
- (2) "Beschleunigte Wundheilung oder Erleichterung des chirurgischen Wundverschlusses"
- (3) "Veränderung der Wundfläche über die Zeit"

auf ein einziges primäres Zielkriterium, und zwar das in der Liste an (1) genannte Kriterium. Die beiden verbleibenden wurden zu sekundären Zielkriterien deklariert. In der Stellungnahme der Firma KCI zum Vorbericht wird dazu folgendes bemerkt:

"In the interest of trying to conform to US FDA guidance, the 19 July 2004 amendment to the protocol changed the primary aim of the study to complete wound closure by 100% epithelialization without drainage. As a result, complete wound closure by surgical means was therefore relegated to a secondary endpoint instead of a primary aim as previously positioned. This conforming change was made, even though wound closure by surgical means is one of the primary clinical goals of V.A.C.[®] Therapy[™]. Therefore, the authors evaluated the incidence of complete wound closure both including and excluding the incidence of closure by surgical means."

Diese Formulierung lässt es weiterhin fraglich erscheinen, ob das Kriterium "100% epithelialization without drainage" tatsächlich auch den Wundverschluss mit chirurgischer Hilfe beinhalten sollte.

Die Autoren erklärten in ihrer Stellungnahme: "To clarify, the primary objective was to evaluate the proportion of wounds healed (with or without surgical intervention)."

Der mehrfachen Bitte um Zusendung des Studienprotokolls und des Amendments sowie des klinischen Studienberichts wurde mit Verweis auf Urheberrechte (da die Verfahrensweise der Berichtserstellung eine Veröffentlichung dieser Informationen nach sich ziehen würde) beziehungsweise noch nicht erfolgte Fertigstellung nicht entsprochen. Es wurden lediglich nicht weiter verifizierbare Auszüge aus dem Protokoll bereitgestellt. Zwar wurde immerhin der statistische Analyseplan zur Verfügung gestellt, aber auch anhand dessen konnte das Problem nicht aufgelöst werden.

Schließlich ließ das letzte Schreiben des Sponsors zu dieser Frage die Möglichkeit aufkommen, dass die Beurteilungskriterien für einen Therapieerfolg ("kompletter Wundverschluss") in der Vakuumversiegelungsgruppe anders definiert waren – als 100%ige Auffüllung der Wunde mit Granulationsgewebe – als in der Kontrollgruppe (100%ige Reepithelialisierung). Sollte dies zutreffend sein, wäre eine eindeutige Interpretation der Daten bezüglich des kompletten Wundverschlusses – so wie in der Publikation präsentiert – nur noch schwerlich möglich. Eine letztendliche Klarstellung der Problematik wäre nur durch Einsicht des Studienprotokolls und gegebenenfalls des Studienberichts möglich, was allerdings – wie erwähnt – vom Sponsor abgelehnt wurde.

Verdeckte Zuordnung

Ob eine verdeckte Zuteilung gewährleistet war, ließ sich zwar der Publikation nicht eindeutig entnehmen, wurde aber durch die Auskunft der Autoren im Stellungnahmeprozess bestätigt: ("Specifically, envelopes used for screening were opaque, sealed, and sequentially numbered. They were allocated in a permuted block and blinded manner.")

Verblindung

Das als primär deklarierte Zielkriterium (siehe oben) wurde zweifach erhoben, durch die behandelnden Ärzte, die nicht verblindet waren, und anhand planimetrischer Messungen von digitalen Fotografien der Wunden, die in Unkenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgewertet wurden. Bis auf zwei Fälle in der Kontrollgruppe ergab sich eine Übereinstimmung in der Beurteilung. In den beiden nicht übereinstimmenden Befunden wurde "zugunsten" der Kontrollgruppe, also konservativ im Hinblick auf die Bewertung der Vakuumversiegelung entschieden. Einschränkend muss allerdings angemerkt werden, dass bei dem als primär deklarierten Zielkriterium der komplette Wundverschluss – wie erwähnt – auch durch eine chirurgische Intervention erzielt werden konnte, die Indikationsstellung dafür aber durch die behandelnden Ärzte erfolgte, die nicht verblindet waren. Es konnte nicht ermittelt werden, ob die in beiden Gruppen chirurgisch verschlossenen Wunden vor dem Wundverschluss einander in Restwundgröße ähnlich waren, ob also die Indikationsstellung zum operativen Wundverschluss in beiden Therapiegruppen gleichartig erfolgte.

ITT-Auswertung und Patientenfluss

Für das als primär deklarierte Zielkriterium erfolgte eine ITT-Auswertung, in der Patienten, die während der geplanten Beobachtungszeit von 16 Wochen aus der Studie ausschieden beziehungsweise die Therapie abbrachen ("withdrew") und für die bis zum Ausscheiden kein kompletter Wundverschluss zu verzeichnen war, als Therapieversager gewertet wurden. Dies entspricht unter den für die Fallzahlplanung angenommenen und beobachteten Erfolgsraten einem konservativen Vorgehen, wenn vorausgesetzt wird, dass der Anteil von Therapieversagern bei Patienten, die die Studie beziehungsweise Therapie abbrechen, höher ist als bei denjenigen, die regulär in der Studie verbleiben. Einschränkend muss allerdings bemerkt werden, dass der Patientenfluss in der Publikation nicht ausreichend transparent dargestellt ist, und zum Beispiel keine Abbruchgründe genannt werden. Wesentlich ist in diesem Zusammenhang auch die Frage, ob das Ausscheiden der Patienten zu vergleichbaren Zeitpunkten in den bei-

den Studienarmen erfolgte. Letzteres konnte durch zur Verfügung gestellte Daten von Seiten des Sponsors im Wesentlichen verifiziert werden.

Andererseits wurde in der Stellungnahme der Autoren eine Tabelle zu vorzeitigen Studienabbrüchen ("premature withdrawals") präsentiert, die zum einen in sich nicht schlüssig war, zum anderen aber eine wesentlich höhere Abbruchrate als in der Publikation angegeben auswies. Dieser Widerspruch wurde von Seiten des Sponsors dadurch erklärt, dass hier auch Angaben zu einer zweiten Studienphase (nach 16 Wochen) enthalten seien, über die in der Publikation nicht berichtet wird. Der Bitte einer Aufschlüsselung dieser Informationen allein auf die hier interessierende erste Studienphase wurde nicht entsprochen; es wurde lediglich die Aufteilung von Todesfällen mitgeteilt (siehe **Anhang F**). Hierbei ist wiederum zu bemerken, dass das Auftreten von Todesfällen (auch innerhalb der ersten Studienphase) der Publikation nicht entnommen werden kann.

Für das patientenrelevante sekundäre Zielkriterium Re-Amputationsrate erfolgte eine ITT-Auswertung, die genau gegensätzlich zu der entsprechenden Auswertung des als primär deklarierten Zielkriteriums vorgenommen wurde. Das heißt, es muss angenommen werden, dass Patienten, die während der geplanten Beobachtungszeit von 16 Wochen aus der Studie ausgeschieden beziehungsweise die Therapie abbrachen, als "Therapieerfolge" (keine Re-Amputation) gewertet wurden. Dies führt unter den angenommenen und beobachteten Re-Amputationsraten möglicherweise zu einer anti-konservativen Schätzung, wenn vorausgesetzt wird, dass der Anteil von Therapieversagern bei Patienten, die die Studie beziehungsweise Therapie abbrechen, höher ist als bei denjenigen, die regulär in der Studie verbleiben.

Zusammenfassend muss konstatiert werden, dass die Ergebnisse der Studie von Armstrong 2005 aufgrund der geschilderten Probleme mit zentralen Qualitätskriterien und unvollständiger beziehungsweise widersprüchlicher Berichterstattung nur mit Zurückhaltung interpretiert werden können. Eine weitgehende Klärung der aufgeworfenen Fragen wäre durch die Vorlage des Studienprotokolls und gegebenenfalls Studienberichts zu erwarten, was jedoch von dem Sponsor der Studie, der Firma KCI, wiederholt abgelehnt wurde.

Buttenschön 2001

In dieser Studie wurden Patienten mit Zustand nach einer geschlossenen Malleolarfraktur eingeschlossen. Das Hauptaugenmerk lag auf dem Verlauf zahlreicher biochemischer Entzün-

ungsparameter in den verschiedenen Gruppen und damit außerhalb der Zielkriterien des Berichtsplans. Darüber hinaus wurde in der Kontrollgruppe die primäre Wundnaht eingesetzt, die keine konventionelle Wundbehandlung im Sinne des Berichtsplanes ist. Der in der Studie angewendete Druck von -600 mmHg (-80 kPa) übersteigt den klinisch üblichen Druck von -125 mmHg deutlich.

In der Studie wurde über die Inzidenz von Komplikationen während eines Nachbeobachtungszeitraums von 1 Jahr berichtet. Der Autor wurde angeschrieben und machte detaillierte Angaben zu den Komplikationsraten (siehe **Anhang D**). Folgende Punkte fielen hierbei jedoch auf: Erstens wurde in der Publikation der Studie berichtet, dass die Patienten persönlich nachuntersucht wurden ("morbidity was checked 1 year after surgery by clinical examination"), wohingegen die schriftliche Auskunft des Autors besagt, dass lediglich eine postalische Befragung der Patienten erfolgte. Zweitens, die Zahl der Komplikationen wird im Abstract der Publikation mit 7 (von 18 Patienten der Vakuumversiegelungsgruppe) vs. 5 (von 17 Kontrollpatienten) angegeben; in der schriftlichen Auskunft über das Ergebnis der zurück erhaltenen Fragebögen ("verlief die Zeit nach der Operation komplikationslos") wird dagegen die Zahl der Komplikationen mit 8 (von 16 VVS-Patienten) vs. 2 (von 15 Kontrollpatienten) angegeben. Drittens wurde für das Auftreten von Schmerzen und Bewegungseinschränkung nicht der Zeitpunkt des Auftretens erfasst, so dass ein unmittelbarer Zusammenhang zur jeweils initial verwendeten Wundversorgung nur schwer oder kaum nachzuvollziehen ist. Die Höhe des Unterdrucks steht hierbei eventuell in Zusammenhang mit den vom Autor genannten Inzidenzen postoperativer Schmerzen (6/14 vs. 2/15).

Aufgrund der für diesen Bericht fragwürdigen klinischen Relevanz der Studie (Patientenkollektiv und Therapieform) und der widersprüchlichen Darstellung der Ergebnisse fließen die Ergebnisse der Studie von Buttenschön nicht in die Nutzenbewertung ein (und werden somit auch nicht in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt).

Eginton 2003

Diese Crossover-Studie setzte eine Vakuumversiegelungstherapie und die konventionelle Wundbehandlung über einen Zeitraum von jeweils 2 Wochen ohne zwischenzeitliche "Auswaschphase" ein. Auch wenn ein therapiefreies Intervall zwischen beiden Behandlungsphasen medizinisch nicht vertretbar ist, muss dennoch der mögliche Einfluss von Carry-over-Effekten diskutiert werden. Durch den Einschluss eines Patienten mit zwei separaten Fuß-

wunden wurden in der Studie abhängige Daten erzeugt, ohne adäquate Berücksichtigung in der Auswertung. Wesentlicher Kritikpunkt ist die Tatsache, dass nur 6 der initial 10 eingeschlossenen Patienten (7 der initial 11 Wunden) in der Auswertung berücksichtigt wurden. Die Ausschlussgründe wurden zwar klar dargestellt und beinhalteten das Versagen der Vakuumversiegelungstherapie in einem Fall, in welcher der beiden Therapiephasen die Ausschlüsse auftraten, wurde jedoch nicht genannt. Zu den durchgeführten Signifikanztests konnten der Publikation keine Angaben entnommen werden.

Ford 2002

Die Autoren betiteln die Ergebnispräsentation der Studie als Interimsanalyse. Es bleibt dabei unklar, ob die Interimsanalyse planmäßig publiziert wurde, welche Gründe für die Erstellung eines Zwischenberichts vorlagen und ob die Studie fortgeführt wird. Ferner bleibt offen, wann und von wem eine Publikation mit welcher Patientenzahl vorgesehen ist. Auch wenn in der Studie offenbar die Randomisation auf der Basis von Patienten erfolgte, war nicht klar dargestellt, ob je Patient jeweils mehrere Wunden mit der zugeordneten Therapie versorgt wurden. Dies hätte gegebenenfalls zur Folge, dass dann in der Analyse der Wundvolumina mehrere Wunden desselben Patienten als jeweils unabhängige statistische Analyseeinheiten betrachtet wurden. In die Studie wurden 28 Patienten mit 41 Dekubitalulzera eingeschlossen, jedoch wurden Ergebnisse nur für 22 Patienten mit 35 Wunden berichtet. Die Gründe für ein Ausscheiden der Patienten wurden explizit dokumentiert. Allerdings konnte der Publikation keine Aufteilung der nicht berichteten Patienten auf die Therapiegruppen entnommen werden. Eine separate Crossover-Analyse für drei Patienten mit Therapiewechsel ist nicht nachvollziehbar. Die Wundgröße wurde verblindet gemessen.

Jeschke 2004

Diese Studie beschäftigte sich mit dem Anheilen einer Kollagenmatrix zur initialen Wundbehandlung von akuten oder chronischen Wunden. In der Prüfgruppe wurden die Patienten sowohl mit Vakuumversiegelungstherapie als auch mit Fibrinsprühkleber behandelt, wohingegen der Sprühkleber in der Kontrollgruppe nicht eingesetzt wurde. Ein möglicher Therapieeffekt kann somit durch den Fibrinkleber bedingt oder mitbedingt sein. Der Zielparameter "Prozentuale Annahmerate des Hautersatzes" ist recht subjektiv und wurde nicht verblindet erfasst.

Da das gewählte Studiendesign keine Trennung der Effekte der Vakuumversiegelung und des Fibrinprühklebers erlaubt (insbesondere im Hinblick auf das wesentliche Hauptzielkriterium der Studie), werden die Ergebnisse von Jeschke nicht für den weiteren Bericht verwendet (und somit auch nicht in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt).

Joseph 2000

Die Randomisation erfolgte über das Entnehmen einer Studienakte aus einem sonst abgeschlossenen Schrank. Die Studienakte enthielt eine Farbkodierung für die Gruppenzuweisung, silbern für die Vakuumversiegelungstherapie, schwarz für die konventionelle Wundbehandlung. Dies wurde im vorliegenden Bericht nicht als sicher verdeckte Zuordnung gewertet, da die Möglichkeit des Zurückstellens der Akte – falls die Art der Zuteilung nicht erwünscht ist – nicht ausgeschlossen werden kann. Da die Randomisation auf der Basis von Wunden erfolgte, sind in mehreren Fällen zwei Wunden desselben Patienten auf dieselbe Therapie zugeordnet worden. Diese Abhängigkeit der Daten wurde nicht berücksichtigt, was statistische Grundprinzipien verletzt.

Hinsichtlich des initialen Wundvolumens wurden widersprüchliche Angaben gemacht. In Tabelle 2 (der Publikation) wird ein mittleres initiales Wundvolumen vor Behandlungsbeginn von 38 cm³ für die Verumgruppe und von 24 cm³ für die Kontrollgruppe angegeben. Demgegenüber errechnen sich aus den summierten Einzelwerten der Tabelle 4 (der Publikation) ein Mittelwert (Standardabweichung) von 53 (46) cm³ beziehungsweise 25 (25) cm³. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen ist mit $p = 0,0312$ im Welch-t-Test signifikant. Die statistischen Analysen sind nicht nachvollziehbar, da weder der verwendete Test genannt ist, noch klar ist, ob Mittelwerte oder Mediane angegeben werden. Für das in Tabelle 3 (der Publikation) dargestellte multivariate Modell sind Konfidenzintervalle, aber keine Effektschätzer angegeben. Die Mängel der Darstellung erstrecken sich auch auf die Abbildungen. Mehrere Grafiken sind fehlerhaft: In Abbildung 1 (der Publikation) sind die Gruppenzuordnungen in der Legende offenbar vertauscht. Abbildung 5 (der Publikation) stellt nicht den Verlauf des Wundvolumens über die Zeit dar, sondern ist identisch mit Abbildung 4 (der Publikation) in anderer Skalierung. Die Messung der Wundgröße sowie deren Auswertung erfolgten durch einen verblindeten Mikrobiologen.

Moisidis 2004

Das Besondere an dieser Studie ist die intraindividuelle Randomisierung von großen mit Spalthaut gedeckten Wunden, wobei jede Wunde durch eine Barriere in zwei Hälften unterteilt wurde, die dann separat der Verum- beziehungsweise der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Es wird nicht diskutiert, und es ist unklar, wie sich die Trennung der Wundhälften auf die Heilung ausgewirkt hat. Es werden 9% (2 von 22) Verluste in der Nachbeobachtung ohne nähere Angaben beschrieben, die nicht in die Auswertung einfließen. Das ITT-Prinzip wird damit verletzt, auch wenn beide Gruppen davon gleich betroffen sind. Die klinische Bewertung des Wundergebnisses erfolgte verblindet.

Mouës 2004

In dieser Studie fand sich initial eine gewisse Ungleichverteilung verschiedener Patientencharakteristika zwischen den Gruppen, allerdings eher zu Ungunsten der Prüfgruppe. Es fehlen jegliche Angaben zur initialen Wundgröße, obwohl im Weiteren eine prozentuale Veränderung der Wundgröße dargestellt wird. Die Randomisation der Wunden in dieser Studie erfolgte durch Entnahme eines geschlossenen Umschlages, der die entsprechenden Angaben enthielt. Die verdeckte Zuordnung ist unklar, da nicht erwähnt wird, ob die Umschläge undurchsichtig, sicher versiegelt und fortlaufend nummeriert waren.

Von 54 Patienten (29 vs. 25) werden lediglich 28 (15 vs. 13) in der Analyse der Wundflächenveränderung ausgewertet. Das ITT-Prinzip wird damit grob verletzt, zumal keinerlei Gründe für dieses Vorgehen genannt werden. In der Analyse zu "Zeit bis Erreichen einer operationsfähigen Wunde" sind die Zensierungsgründe zwar global beschrieben (Tod, Sepsis, Ausscheiden auf Wunsch des Patienten oder Beobachtungsende), aber nicht die Verteilung der Gründe auf die Behandlungsgruppen, bis auf den Zensierungsgrund Beobachtungsende (betrifft 1 Patient der Kontrollgruppe, andere Zensierungen sind für 3 beziehungsweise 1 Patienten der Prüfgruppe beziehungsweise der Kontrollgruppe dargestellt).

Die mikrobiologische Bewertung der Wundbiopsien war verblindet, während die klinische Beurteilung der Wunden (als patientenrelevante Zielgröße) laut Aussagen der Autoren nicht verblindet werden konnte, weil die Vakuumversiegelungstherapie sichtbare Abdrücke in der Wunde hinterließ.

Wanner 2003

In dieser Studie fällt auf, dass ein Wechsel der Verbände in der Gruppe der Vakuumversiegelungstherapie nur alle 2 bis 7 Tage und somit seltener als üblich stattfand. Zwei der 24 Patienten mit Druckgeschwüren im Beckenbereich wurden bei der Auswertung der Ergebnisse nicht berücksichtigt. Es handelt sich um einen Verlust in der Nachbeobachtung und einen Patienten, bei dem das Fixieren des Verbandes für die Vakuumversiegelungstherapie wegen schwerer Diarrhöe nicht möglich war. Das ITT-Prinzip wurde damit verletzt.

Nicht adäquat ist der offensichtliche Wechsel der zu prüfenden Hypothese. Während initial von einer (deutlichen) Überlegenheit der Vakuumversiegelungstherapie im Hinblick auf eine schnellere Wundheilung ausgegangen worden war, wird im Statistik- und Ergebnisteil auf einen Äquivalenztest verwiesen, der allerdings ebenfalls nicht signifikant ausfällt, obwohl nur ein minimaler Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Das bedeutet, dass die Fallzahl für keine Aussage geeignet war. In dieser Studie wird angegeben wie viele der potenziell in Frage kommenden Patienten in die Studie rekrutiert werden konnten (24 von 34).

Tabelle 3. Charakteristika der randomisierten Studien

Studie	Design	Beobachtungsdauer	Zahl der Patienten/Wunden bei Studienbeginn ^(a)	Land/Setting	Relevante Zielkriterien ^(b)
Armstrong 2005	Parallel Multizentrisch	16 Wochen	VVS ^(c) : 77 Patienten Kontrolle: 85 Patienten	USA Stationär und ambulant	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Patienten mit kompletem Wundverschluss bei Studienende ○ Anteil Patienten mit Re-Amputationen ○ Therapiebezogene Komplikationen
Eginton 2003	Crossover 2 Zentren	2 Wochen pro Sequenz	10 Patienten (11 Wunden)	USA Stationär und ambulant	<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduzierung des Wundvolumens und der Wundfläche innerhalb von 2 Wochen
Ford 2002	Parallel ^(d) Monozentrisch	3 bis 10 Monate	28 Patienten (41 Wunden) Aufteilung der Patienten auf die Gruppen nicht genannt.	USA Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Komplette Wundheilungen innerhalb von 6 Wochen ○ Reduzierung des Wundvolumens innerhalb von 6 Wochen ○ Komplikationen (lokal und systemisch)
Joseph 2000	Parallel Monozentrisch	Bis 10 Wochen	VVS: 12 Patienten/18 Wunden Kontrolle: 12 Patienten/18 Wunden	USA Stationär, häusliche Pflege und Pflegeheim	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zur 90%igen Reduzierung des Wundvolumens ○ Reduzierung des Wundvolumens innerhalb von 6 Wochen
Moisidis 2004	Parallel, intra-individuell Monozentrisch	2 Wochen	VVS: 22 Wundhälften Kontrolle: 22 Wundhälften	Australien Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Epithelialisierung der Wunde
Mouës 2004	Parallel Monozentrisch	Bis 1 Monat	VVS: Wundverschluss 29 Patienten, Wundoberfläche 15 Patienten Kontrolle: Wundverschluss 25 Patienten, Wundoberfläche 13 Patienten	Niederlande Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum operativen Wundverschluss ○ Veränderung der Wundfläche
Wanner 2003	Parallel Monozentrisch	Bis 8 Wochen	24 Patienten Aufteilung der Patienten auf die Gruppen nicht genannt.	Schweiz Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis 50%-Reduzierung des Wundvolumens ○ Reduzierung des Wundvolumens

^a Anzahl der primär in die Studie eingeschlossenen Patienten beziehungsweise Wunden.

^b Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 und Surrogate für "Verkürzung der Heilungszeit der Wunde" (falls als "primär" deklariert Fettdruck).

^c VVS: Vakuumversiegelung.

^d 3 Patienten wurden von Ford 2002 anschließend per Crossover beobachtet.

Tabelle 4. Ein- und Ausschlusskriterien der randomisierten Studien

Studie	Wundtypen/betrachtete Patientengruppen	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Armstrong 2005	Akute oder chronische Wunden nach partieller Fußamputation bei Diabetes mellitus	Alter mindestens 18 Jahre; Patienten mit Diabetes mellitus; Wunden infolge einer partiellen Fußamputation bis zur transmetatarsalen Ebene Nachweis einer Perfusion im Fuß: entweder $tcPO_2^{(a)} \geq 30$ mmHg oder Knöchel-Arm-Index 0,7-1,2	Aktive Charcot-Arthropathie des Fußes; Verbrennungswunden; venöse Insuffizienz; unbehandelte Zellulitis; Osteomyelitis nach Amputation; Kollagen-Gefäßkrankheit; maligne Erkrankung der Wunde; unkontrollierte Hyperglykämie mit einem HbA1c > 12%; Behandlung mit Kortikosteroiden, Immunsuppressiva und Chemotherapie; VVS-Therapie innerhalb der letzten 30 Tage
Eginton 2003	Chronische Wunden bei diabetischen Fußgeschwüren	Wunden, die innerhalb von einem Monat nicht geheilt werden konnten	Behandlung mit Wachstumsfaktoren, hyperbare O_2 -Therapie innerhalb 30 Tage bis zur und während der Studienperiode, unbehandelte Zellulitis (tiefe Gewebeeinfektion), maligner Tumor in der Wunde, viel nekrotisches Gewebe in der Wunde, Osteomyelitis, VVS ^(b) nicht durch Krankenversicherung abgedeckt
Ford 2002	Chronische Wunden bei Druckgeschwüren jeglicher Lokalisation	Alter 21-80 Jahre ^(c) Grad 3 oder 4 Ulkus (mindestens 4 Wochen bestehend) Albumin im Serum $\geq 2,0$ g/dl Ulkus-Volumen nach Debridement 10 bis 150ml	Fisteln, maligner Tumor in der Wunde, Sepsis, Verbrennungen durch Strom-, Strahlen- oder Chemikalienexposition, Bindegewebserkrankung, chronische Nieren- oder Lungenerkrankungen, nicht eingestellter Diabetes mellitus, Kortikosteroide oder Immunsuppressiva, kürzlich eingesetztes Osteosynthese-Material
Joseph 2000	Chronische Wunden jeglicher Lokalisation	Wunden, die innerhalb von 4 Wochen nicht geheilt werden konnten	Harnwegsinfektion, Pneumonie, Wundinfektion, Albumin im Serum < 3,0 g/dl, chronische Erkrankungen (der Lungen, der Nieren oder andere), nicht eingestellter Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Kortikosteroide, andere immunsuppressive Therapie, Antikoagulation, Osteomyelitis, maligne Tumoren innerhalb der Wundränder, Fisteln
Moisisdis 2004	Akute oder chronische Wunden mit Empfang eines Spalthauttransplantates	Erwachsene Patienten mit Hautdefekten $\geq 25cm^2$, die eine Spalthauttransplantation erhalten sollten	Keine Angabe
Mouës 2004	Akute oder chronische Wunden jeglicher Lokalisation	Wunden, die nicht sofort chirurgisch verschlossen werden konnten aufgrund von Infektion, Kontamination oder Chronizität	Krebserkrankung, tiefe Fisteln, Sepsis, bestehende Blutung, nicht eingestellter Diabetes mellitus, instabile Haut in der Umgebung des Wundrandes
Wanner 2003	Chronische Wunden aufgrund von Druckgeschwüren bei para- oder tetraplegischen Patienten	Patienten mit Druckgeschwüren im Beckenbereich, die mindestens bis in das subkutane Fettgewebe reichen	Keine Angabe

^a $tcPO_2$: Transkutan gemessener Sauerstoffdruck.

^b VVS: Vakuumversiegelung.

^c Widersprüchliche Angaben in Tabelle 1 der Publikation Ford 2002: 21-80 Jahre, im Text der Publikation: 18-80 Jahre.

Tabelle 5. Beschreibung der durchgeführten Wundbehandlungen in den randomisierten Studien

Studie	Prüfgruppe	Kontrollgruppe
Armstrong 2005	VVS ^(a) -Verband (Firma KCI) mit initialem Debridement keine Angabe zur Applikationsform und zur Höhe des Drucks Verbandswechsel alle 2 Tage	Verschiedene Formen der feuchten Wundabdeckung mit Alginat, Hydrokolloid, Schaum, Hydrogel. Initiales Debridement. Verbandswechsel täglich
Eginton 2003	VVS-Verband (Firma KCI) mit kontinuierlicher Applikation von -125 mmHg Druck Verbandswechsel 3-mal pro Woche oder mehr, falls erforderlich	Feuchte Kompressen mit Hydrokolloid-Wundgel Verbandswechsel täglich
Ford 2002	VVS-Verband (Firma KCI) nach Debridement keine Angabe zur Applikationsform und zur Höhe des Drucks Verbandswechsel 3-mal pro Woche Therapiedauer 6 Wochen	Gel-Wundabdeckung nach Debridement mit Cadexomer-Jod oder einer enzymatischen Wundsalbe (Papain-Urea-Chlorophyllin Copper Complex) Verbandswechsel 1 bis 2 mal pro Tag Therapiedauer 6 Wochen
Joseph 2000	VVS-Verband (Firma KCI) mit einem Unterdruck ohne nähere Angabe keine Angabe, ob kontinuierliche oder intermittierende Applikation Verbandswechsel alle 2 Tage über einen Zeitraum von 6 Wochen	Feuchte Kompressen mit NaCl-Lösung mit Klebefolienabdeckung Verbandswechsel 3 mal pro Tag über einen Zeitraum von 6 Wochen
Moisisidis 2004	VVS-Verband (Firma KCI) mit kontinuierlicher Applikation von -100 mmHg Druck Silikonschicht zwischen Haut und Schwamm über 5 Tage, danach Entfernen des Verbandes und Anlage eines Standardverbandes mit in Petroleum und physiologischer Kochsalzlösung getränkten Kompressen mit Kreppverband, der täglich gewechselt wurde Kein Verbandswechsel in den ersten 5 Tagen	Standardverband mit Acriflavin-Wolle und "Standard-Schaumstoff" mit Silikonschicht zwischen Haut und Verband über 5 Tage, danach Entfernen des Verbandes und Anlage eines Standardverbandes mit täglichem Wechsel von in Petroleum und physiologischer Kochsalzlösung getränkten Kompressen mit Kreppverband Kein Verbandswechsel in den ersten 5 Tagen
Mouës 2004	VVS-Verband (Firma KCI) mit kontinuierlicher Applikation von -125 mmHg Druck Verbandswechsel alle 2 Tage bis zum chirurgischen Wundverschluss	Feuchte Standardkompressen mit einer der folgenden Lösungen: 0,9% NaCl, 0,2% Nitrofuralam, 1% Essigsäure oder 2% Na-Hypochlorid Verbandswechsel 2 mal pro Tag
Wanner 2003	VVS-Verband (Firma KCI) nach Wunddebridement mit -125 mmHg Druck Verbandswechsel alle 2 bis 7 Tage, bis zum chirurgischen Wundverschluss	Feuchte Kompressen, getränkt in Ringer-Lösung nach Wunddebridement Verbandswechsel 3 mal pro Tag bis zum chirurgischen Wundverschluss

^a VVS: Vakuumversiegelung.

Tabelle 6. Basisdaten in den randomisierten Studien

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten/Wunden ^(a)	Alter in Jahren ^(b)	Geschlecht (Frauen/Männer in %)	Initiale(s) Wundfläche/-volumen ^(b)
Armstrong 2005	162 (von 162) Patienten	VVS ^(c) : 57,2 (13,4) Kontrolle: 60,1 (12,2)	VVS: 14/86 Kontrolle: 22/78	VVS: 22,3 cm ² Kontrolle: 19,2 cm ²
Eginton 2003	6 (von 10) Patienten 7 (von 11) Wunden	Keine Angabe	17/83 ^(d)	Länge 7,7 cm, Breite 3,5 cm, Tiefe 3,1 cm ^(d)
Ford 2002	22 (von 28) Patienten 35 (von 41) Wunden	VVS: 42 Kontrolle: 54	Keine Angabe	10-150 cm ^{3(d)}
Joseph 2000	24 (von 24) Patienten 36 (von 36) Wunden	VVS: 56 Kontrolle: 49 (p = 0,17)	VVS: 34/66 Kontrolle: 56/44 (p = 0,18)	VVS: 38 cm ³ Kontrolle: 24 cm ³ (p = 0,08)
Moisisdis 2004	20 (von 22) Patienten 40 (von 44) Wundhälften ^(e)	60 (18) ^{e,f}	40/60 ^(e,f)	128 (126) ^(e,f) cm ²
Mouës 2004	Wundverschluss: 54 (von 54), Wundoberfläche: 28 (von 54) Patienten	VVS: 48 (20) Kontrolle: 48 (17)	VVS: 28/72 Kontrolle: 44/56	Keine Angabe
Wanner 2003	22 (von 24) Patienten	VVS: 49 (25-73) ^(g) Kontrolle: 53 (34-77) ^(g)	VVS: 36/64 Kontrolle: 27/73	VVS: 50 (33) cm ³ Kontrolle: 42 (16) cm ³

^a Sofern die Anzahl von Patienten und Wunden gleich ist, wird nur die Patientenzahl genannt (in Klammern die Zahl primär in die Studie eingeschlossener Patienten/Wunden).

^b Angabe von Mittelwerten mit Standardabweichungen in Klammern, sofern nicht anders bezeichnet.

^c VVS: Vakuumversiegelung.

^d Keine Aufspaltung in die Therapiegruppen angegeben.

^e Intraindividueller Vergleich.

^f Selbst berechnet aus den in der Publikation angegebenen Rohwerten.

^g Bereich (keine Standardabweichung oder Rohwerte angegeben).

Tabelle 7. Studien- bzw. Publikationsqualität der randomisierten Studien

Studie	Randomisierung/verdeckte Gruppenteilung	Verblindung			Fallzahlplanung	Intention-to-treat	Studienabbrecher ^(b)	Biometrische Qualität
		Patient	Behandler	Auswerter ^(a)				
Armstrong 2005	Ja ^(c)	Nein	Nein	(Ja) ^(d)	Ja	(Ja) ^(e)	38 ohne Details	Grobe Mängel ^(f)
Eginton 2003	Unklar	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	4 mit Details	Grobe Mängel
Ford 2002	Unklar	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	6 mit Details	Grobe Mängel
Joseph 2000	Unklar	Nein	Nein	Ja	Nein	Unklar	Keine Angabe	Grobe Mängel
Moisisdis 2004	Unklar	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	2 ohne Details	Grobe Mängel
Mouës 2004	Unklar	Nein	Nein	Nein	Erwähnt ohne Details	Nein	26 ohne Details ^(g)	Grobe Mängel
Wanner 2003	Unklar	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	2 mit Details	Grobe Mängel

^a Bei mindestens einem Zielkriterium.

^b Hierunter wird jeder Studienabbruch während der Therapie ("Withdrawal" nach Protokollverletzung, "Dropout" seitens des Patienten) und nach der Therapie ("Loss to follow-up" bei fehlender Nachuntersuchung) summiert.

^c Laut schriftlicher Auskunft der Autoren.

^d Hier wird dieses Qualitätsmerkmal allerdings eingeschränkt, da teilweise das in der Publikation vorrangig berichtete Ergebnis, nämlich der komplette Wundverschluss, auch durch eine chirurgische Intervention erzielt werden konnte, die Indikationsstellung dafür aber durch die behandelnden Ärzte erfolgte, die nicht verblin-

^e Einschränkend ist anzumerken, dass der Patientenfluss in der Publikation und auch in der Korrespondenz mit den Autoren und dem Sponsor nicht transparent dargestellt wird, und dass die Anwendung des ITT-Prinzips für ein (patientenrelevantes) sekundäres Zielkriterium, nämlich die Re-Amputationsrate, möglicherweise anti-konservativ erfolgte.

^f Nicht auflösbare Unklarheiten bei der Definition des primären Zielkriteriums sowie das nur eingeschränkte Erfülltsein wesentlicher Qualitätsmerkmale führen zu dieser Klassifikation.

^g Die Studie von Mouës 2004 berichtet nur für 28 der 54 Patienten Ergebnisse der Wundflächenmessung.

5.2.4 Spezifische Aspekte der nicht randomisierten Studien

Doss 2002

Der Untersuchungszeitraum dieser Studie zur Sternumosteomyelitis erstreckte sich von 1998 bis 2000. Bis Mai 1999 wurde lediglich die konventionelle Wundbehandlung verwendet, danach auch die Vakuumversiegelungstherapie. Insofern wird die Prüfgruppe teilweise mit einer historischen Kontrolle verglichen. Da die Kontrollgruppe jedoch teilweise zeitlich parallel war, wurde die Studie als relevant im Sinne des Berichtsplanes gewertet. Die Zuteilung zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte zum Teil abhängig von der Verfügbarkeit der Vakuumversiegelungstherapie, zum Teil nach der individuellen Entscheidung des behandelnden Chirurgen. Eine Vergleichbarkeit der Gruppen ist gegeben hinsichtlich Alter, Keimspektrum, Komorbidität und Operationsart. Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv.

Die Ergebnisdarstellung ist nicht ganz transparent, da teilweise die Angabe von Streumaßen fehlt. Bei der Behandlungsdauer handelt es sich um einen großteils subjektiv bestimmten Parameter. Die Messung der Wundgröße wird nicht näher definiert und ist ebenfalls nicht nachvollziehbar.

Etöz 2004

Im Text dieser Publikation wird die Zuordnung der Patienten als randomisiert bezeichnet. Von einer echten Randomisierung ist jedoch nicht auszugehen, weil die Verteilung auf die Gruppen nach der letzten Ziffer der Krankenhausregistrierungsnummer vorgenommen wurde (Pseudorandomisation). Wenn die letzte Ziffer ungerade war, wurden die Patienten mit der Vakuumversiegelungstherapie behandelt, bei gerader Endziffer mit der Kontrolltherapie. Die zwei Therapiegruppen wurden mit Schmerzmitteln ungleich behandelt: intravenöse Applikation von Analgetika bei allen Patienten in der Vakuumversiegelungstherapiegruppe, aber nur orale Schmerzmedikation bei Bedarf in der Kontrollgruppe.

Die Daten in Tabelle 1 (der Publikation) enthalten Rechenfehler (Patienten-Identifikationsnummern 9 und 11) und sind diskrepant zu Angaben im Text (mittlere Verringerung der Wundgröße 19,5 cm² in der Tabelle gegenüber 20,4 cm² im Text).

Genecov 1998

Diese Studie mit intraindividuellem Vergleich berichtet über Ergebnisse von nur 10 der ursprünglich 15 eingeschlossenen Patienten. Die Gründe für die Nicht-Berücksichtigung werden genannt und beinhalten einen Fall von fehlerhafter Anwendung der Vakuumwundversiegelung (Diskonnektion der Pumpe). Das ITT-Prinzip wird damit verletzt. Die Art der Zuteilung zu den beiden Behandlungsgruppen wird nicht berichtet. Es ist unklar, ob die initiale Wundgröße in beiden Gruppen ähnlich war. Die Ergebnisdarstellung ist nicht transparent, da für die beiden Gruppen keine absoluten Ergebniswerte angegeben werden, sondern lediglich ein p-Wert zum Gruppenvergleich.

Huang 2003

In dieser aus dem Chinesischen übersetzten Publikation wird die Wundbehandlung von Patienten mit offenen Frakturen dargestellt. Der zeitliche Ablauf der Behandlung wird nicht explizit beschrieben. Vermutlich handelt es sich um ein retrospektives Design mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe. Kritisch zu bewerten ist die Tatsache, dass sich die Art der Frakturversorgung zwischen beiden Gruppen unterschied: Während die Frakturen in der Vakuumversiegelungstherapiegruppe mit primärer interner Osteosynthese versorgt wurden, wurde in der Kontrollgruppe ein zweischrittiges Vorgehen mit primär externer Fixation angewendet. Osteomyelitiden und Wundsinus-Bildungen wurden offenbar als Wundinfektionen gezählt und der konventionellen Wundbehandlung zugerechnet, es handelt sich dabei aber eher um Komplikationen der externen Fixation. Der Unterdruck für die Vakuumversiegelungstherapie wurde mittels einer Redonflasche innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation auf einen Wert von 375 mmHg bis 450 mmHg (50 bis 60 kPa) eingestellt, der Unterdruck für die Folgezeit bleibt unklar.

Zwei in die Studie eingeschlossene Patienten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt und nicht näher beschrieben; das ITT-Prinzip wird damit verletzt. Teilweise wurden Patienten mit zwei Frakturen in die Studie eingeschlossen.

Da das gewählte Studiendesign keine Trennung der Effekte der Vakuumversiegelung und der Operationstaktik (ein- beziehungsweise zweizeitiges Vorgehen) erlaubt, werden die Ergebnisse von Huang 2003 nicht für den weiteren Bericht verwendet (und somit auch nicht in den

nachfolgenden Tabellen aufgeführt). Der gewählte Unterdruck liegt darüber hinaus deutlich außerhalb des klinisch üblichen Bereichs.

Kamolz 2004

Patienten mit Brandwunden 1. oder 2. Grades beider Hände wurden prospektiv untersucht. Jeder Patient hatte Verbrennungen beider Hände, die jeweils einer anderen Gruppe zugeordnet wurden (Design mit intraindividuellem Vergleich). Die jeweils schwerer verbrannte Hand erhielt Vakuumversiegelungstherapie, die kontralaterale Seite wurde der Kontrollgruppe zugeordnet. Es fehlen jedoch Angaben zur initialen Wundgröße und Verbrennungsschwere. Die Studie untersuchte primär die Perfusion beider Hände mittels Laserfluoreszenz-Angiographie. Auch wenn hierbei eine Verblindung erfolgte, handelt es sich um einen Surrogatparameter, dessen Validität im Zusammenhang mit patientenrelevanten Zielgrößen unklar ist. Die Methodik der Schmerzerfassung ist ebenfalls unklar.

McCallon 2000

Die Gruppenzuteilung in dieser Studie erfolgte für den ersten Patienten per Münzwurf, danach in abwechselnder Reihenfolge (Alternation). Dieses Vorgehen entspricht einer Pseudorandomisation. Aufgrund der geringen Fallzahl (5 Patienten je Gruppe) verzichteten die Autoren auf eine (inferenz-) statistische Analyse der Ergebnisse. Die angegebenen Variabilitätsmaße sind nicht eindeutig bezeichnet, lassen sich jedoch teilweise aus den dargestellten Einzelwerten berechnen.

Page 2004

Die beiden Therapiegruppen dieser Studie sind hinsichtlich initialer Wundgröße (statistisch signifikant größer in der VVS-Gruppe) und Albuminserumspiegel (signifikant niedriger in der VVS-Gruppe) nicht vergleichbar, so dass diese und weitere Merkmale (Alter, Ethnizität und Diabetes mellitus) bei der multivariaten Auswertung als Störgrößen berücksichtigt wurden. Bei den multivariaten Analysen zu Revisionseingriffen, Komplikationen und Krankenhauswiederaufnahmen wird nicht angegeben, wie häufig diese Ereignisse insgesamt aufgetreten sind und wie sie definiert waren (Amputationen wurden offenbar nicht als Komplikation gewertet). Der Patientenfluss ist unklar, da der Therapieabbruch als Ausschlusskriterium defi-

niert wurde, ohne dass genannt wird, wie häufig dies der Fall war. Schließlich ist unklar, wie in dieser retrospektiven Studie das Merkmal "Wundvolumen" gemessen wurde.

Scherer 2002

In einer vergleichenden retrospektiven Studie (N = 61 Patienten) wurde die Behandlung von Spalthaut gedeckten Wunden untersucht. Die initiale Wundgröße war zwar statistisch signifikant größer in der Kontrollgruppe, aber in der Diskussion betonen die Autoren, dass keine der wiederholten Hauttransplantationen bei den Patienten mit großen Hautdefekten auftraten. Der Patientenfluss, beziehungsweise die Analyse ist unklar, da die 2 Dropout-Patienten (Nichtanwachsen des Hauttransplantates nach konventioneller Wundbehandlung) teilweise doch in die Analyse miteinbezogen wurden.

Schrank 2004

Diese Publikation stellt offenbar eine Teilauswertung eines Zentrums aus einer multizentrischen prospektiven Vergleichsstudie dar. Es wird über 11 Patienten mit Verbrennungen beider Hände 2. Grades berichtet. Im Rahmen eines intraindividuellen Designs wurde die jeweils schwerer verbrannte Hand der Vakuumversiegelungstherapie zugeordnet, während die leichter verbrannte Hand der Gegenseite in die Kontrollgruppe kam ("Beurteilung durch zwei erfahrene, unabhängig voneinander einschätzende Chirurgen"). Es fehlen jedoch konkrete Angaben hinsichtlich Wundgröße und Grad der Verbrennung. Die Publikation enthält keinerlei Ergebnisdaten ("Die genauen Daten werden in der nächsten Zeit in weiteren Veröffentlichungen dargelegt."), noch werden Angaben zur genauen Durchführung der Studie gemacht. Insgesamt ist die Berichterstattung so rudimentär, dass keine Schlussfolgerungen möglich sind. Die Publikation enthält keine Literaturzitate. Der Erstautor wurde in einem Anschreiben vom Juli 2005 um nähere Einzelheiten zu der Studie gebeten, eine Antwort steht zum Zeitpunkt der Berichterstellung aus. Die verfügbaren Angaben werden dennoch dargestellt.

Stone 2004

Hier wurden Spalthaut gedeckte Wunden (N = 46 bei 40 Patienten) in einer vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie untersucht, wobei die Gruppenzuordnung durch den behandelnden Chirurgen festgelegt wurde. Die initiale Wundgröße war in der VVS-Gruppe geringer ($p = 0,08$). Es ist unklar, ob der Patient oder die Wunde als Beobachtungseinheit diente. Der

Patientenfluss ist unauffällig. Im Spaltenkopf von Tabelle 1 und 2 (der Publikation) ist als Summe fälschlicherweise 23 statt 25 angegeben.

Wild 2004

In dieser dreiarmligen Studie zur Behandlung des offenen Abdomens bei Peritonitis werden zwei Varianten der Vakuumversiegelungstherapie (jeweils N = 8) mit der konventionellen Wundbehandlung (N = 5) verglichen. Die Publikation enthält keinerlei Angaben zur Vergleichbarkeit der Patientengruppen hinsichtlich Art und Schwere der Grunderkrankung, Komorbidität, Alter oder Geschlecht. Es ist der Publikation nicht zu entnehmen, ob die Untersuchung retrospektiv oder prospektiv durchgeführt wurde. Die Ergebnisdarstellung ist nicht nachvollziehbar, da Streumaße und Einheiten mehrfach nicht angegeben sind.

Es erfolgten zwei schriftliche Anfragen an den Autor, um gegebenenfalls durch zusätzliche Informationen, zum Beispiel zum Einschluss der Patienten in die Studie und zur Verteilung prognostisch relevanter Merkmale, die Ergebnisse besser bewerten zu können. Solche Informationen wurden allerdings bisher nicht zur Verfügung gestellt, bis auf die telefonische Auskunft, dass die Studie retrospektiv angelegt gewesen sei. Darüber hinaus wurde angegeben, dass eine Datenbank zur prospektiven Erfassung von Patienten mit ähnlichen Krankheitsbildern aus über 50 Zentren Europas im Aufbau befindlich sei. Hierbei würde auch die Art der Wundversorgung (mit Vakuumversiegelung oder konventionell) erfasst, eine Randomisierung sei jedoch nicht vorgesehen.

Tabelle 8. Charakteristika der nicht randomisierten Studien

Studie	Design	Beobachtungsdauer ^(a)	Zahl der Patienten/Wunden bei Studienbeginn ^(b)	Land/Setting	Relevante Zielkriterien ^(c)
Doss 2002	Teilweise parallel Retrospektiv Monozentrisch	5 Wochen ^(d)	VVS ^(e) : 20 Patienten Kontrolle: 22 Patienten	Deutschland Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der Wundfläche ○ Zeit bis zum operativen Wundverschluss ○ Dauer des Krankenhausaufenthaltes
Etöz 2004	Parallel, pseudorandomisiert Prospektiv Monozentrisch	4 bis 24 Tage	VVS: 12 Patienten Kontrolle: 12 Patienten	Türkei Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum operativen Wundverschluss ○ Veränderung der Wundfläche ○ Notwendigkeit operativer Eingriffe ○ Schmerz (Messmethode unklar) ○ Komplikationen (lokal und systemisch)
Genecov 1998	Parallel, intra-individuell Prospektiv Monozentrisch	1 Woche	15 Patienten (30 Wunden) VVS: 15 Wunden Kontrolle: 15 Wunden	USA Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Reepithelialisierung an Tag 7 ○ Schmerz an Tag 4 (Seitenvergleich) ○ Lokale Komplikationen
Kamolz 2004	Parallel, intra-individuell Prospektiv Monozentrisch	3 Tage	7 Patienten (14 Wunden) VVS: 7 Wunden Kontrolle: 7 Wunden	Österreich Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Schmerz (Messmethode unklar) ○ Notwendigkeit operativer Eingriffe
McCallon 2000	Parallel, pseudorandomisiert Prospektiv Monozentrisch	1 bis 13 Wochen	VVS: 5 Patienten Kontrolle: 5 Patienten	USA Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum Wundverschluss ○ Veränderung der Wundfläche ○ Schmerz (Messmethode unklar) ○ Komplikationen (lokal und systemisch)
Page 2004	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	1 Jahr	VVS: 22 Patienten Kontrolle: 25 Patienten	USA Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum Wundverschluss (Wundgrund bis auf 2mm an den Wundrand herangewachsen) ○ Zeit bis zum kompletten Wundverschluss ○ Notwendigkeit operativer Eingriffe ○ Komplikationen (lokal und systemisch) ○ Krankenhauswiederaufnahme

Tabelle 8. Charakteristika der nicht randomisierten Studien (Fortsetzung)

Studie	Design	Beobachtungs- dauer ^(a)	Zahl der Patienten/Wunden bei Studienbeginn ^(b)	Land/Setting	Relevante Zielkriterien ^(c)
Scherer 2002	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	1 bis 13 Wochen	VVS: 34 Patienten Kontrolle: 27 Patienten	USA Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anwachsrate des Spalthauttransplantates ○ Notwendigkeit operativer Eingriffe ○ Krankenhausaufenthaltsdauer ○ Lokale Komplikationen
Schrank 2004	Parallel, intra- individuell Prospektiv Monozentrisch	Keine Angabe	11 Patienten (22 Wunden) VVS: 11 Wunden Kontrolle: 11 Wunden	Deutschland Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum Wundverschluss ○ Notwendigkeit operativer Eingriffe ○ Häufigkeit der Verbandswechsel
Stone 2004	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	5 bis 41 Tage	VVS: 17 Patienten (21 Wunden) Kontrolle: 23 Patienten (25 Wunden)	USA Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Notwendigkeit operativer Eingriffe ○ Dauer der Behandlung ○ Krankenhausaufenthaltsdauer
Wild 2004	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	42 bis 65 Tage	VVS: 8 Patienten VVS mit Abdominaldressing: 8 Patienten Kontrolle: 5 Patienten	Österreich Stationär	<ul style="list-style-type: none"> ○ Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ○ Überleben ○ Notwendigkeit operativer Eingriffe ○ Häufigkeit der Verbandswechsel

^a Beobachtungsdauer: Behandlungszeit + Nachuntersuchungszeit; falls unterschiedliche Zeiten Angabe als Bereich.

^b Anzahl der primär in die Studie eingeschlossenen Patienten beziehungsweise Wunden.

^c Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 3.1.3 und Surrogate für "Verkürzung der Heilungszeit der Wunde".

^d Angabe wurde vom Autor Doss in seiner Antwort auf einen Leserbrief mitgeteilt [85].

^e VVS: Vakuumversiegelung.

Tabelle 9. Ein- und Ausschlusskriterien der nicht randomisierten Studien

Studie	Wundtypen/betrachtete Patientengruppen	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Doss 2002	Akute Wunden bei Osteomyelitis nach Sternotomie	Wunden, die einer chirurgischen Reexploration bedurften	Keine Angabe
Etöz 2004	Chronische Wunden bei diabetischen Fußgeschwüren	Keine (weitere) Angabe	Keine Angabe
Genecov 1998	Akute Wunden nach Spalthautentnahme	Notwendigkeit einer Spalthautentnahme an mindestens zwei Stellen am Oberschenkel	Keine Angabe
Kamolz 2004	Akute Wunden aufgrund von Verbrennung	Beidseitige Verbrennungen der Hände, die bis in die Dermis reichen (Grad II)	Zeitintervall bis zur Krankenhausaufnahme > 6 Stunden, Alter < 20 Jahre
McCallon 2000	Chronische Wunden bei diabetischen Fußgeschwüren	Wunden, die mindestens 1 Monat bestanden	Persistierende Infektion, Alter > 75 Jahre oder < 18 Jahre, venöse Insuffizienz, Gerinnungsstörung
Page 2004	Wunden am Fuß	Weichteildefekte von mehr als > 2 cm Tiefe nach Debridement oder Amputation	Persistierende Infektion, Alter > 75 Jahre oder < 18 Jahre, zurückbleibendes nekrotisches Gewebe, Unterbrechung oder Wechsel der Therapie
Scherer 2002	Akute Wunden mit Empfang eines Spalthauttransplantates	Wunden nach Verletzung oder Verbrennung, die einer Spalthauttransplantation bedurften	Keine Angabe
Schrank 2004	Akute Wunden aufgrund von Verbrennung	Beidseitige Verbrennungen der Hände, die bis in die Dermis reichen (Grad IIa-b)	Zeitintervall bis zur Krankenhausaufnahme > 6 Stunden
Stone 2004	Akute Wunden mit Empfang eines Spalthauttransplantates	Wunden nach Verletzung, die einer Spalthauttransplantation bedurften	Hochgradige Kontamination der Wunde
Wild 2004	Akute Wunden bei offenem Abdomen mit Peritonitis	Keine (weitere) Angabe	Keine Angabe

Tabelle 10. Beschreibung der durchgeführten Wundbehandlungen in den nicht randomisierten Studien

Studie	Prüfgruppe	Kontrollgruppe
Doss 2002	VVS ^(a) -Verband (Firma KCI) nach Debridement und Re-Cerclage des Sternums Kontinuierliche Applikation von -125mmHg Druck, aber zum Teil Druckerzeugung mittels einfacher Redonflaschen Verbandswechsel alle 2 bis 3 Tage	Konventioneller Verband nach Debridement und Re-Cerclage des Sternums Zum Teil Anlage einer Saug-Spül-Drainage
Etöz 2004	VVS-Verband (Aspirationspumpe der Firma Bicakcilar, Istanbul, Türkei) nach Debridement Kontinuierliche Applikation von -125mmHg Druck Verbandswechsel alle 2 Tage unter Gabe intravenöser Analgetika	Feuchte Kompressen nach Debridement Verbandswechsel 2 mal pro Tag, zum Teil unter Gabe oraler Analgetika
Genecov 1998	VVS-Verband (Firma KCI) mit kontinuierlicher Applikation von -125mmHg Druck Verbandswechsel nach 4 Tagen, Therapieende nach 7 Tagen	Wasserdichter, atmungsaktiver Folienverband mit Wundkissen Verbandswechsel nach 4 Tagen, Therapieende nach 7 Tagen
Kamolz 2004	VVS-Handschuh-Verband (Firma KCI) mit Abdeckung der Wunde mit Paraffingaze Kontinuierliche Applikation von -125mmHg Druck Täglicher Verbandswechsel	Silber-Sulfadiazin-Verband Täglicher Verbandswechsel
McCallon 2000	VVS-Verband (Firma KCI) nach Debridement Zuerst kontinuierliche (über 2 Tage), dann intermittierende Applikation von -125mmHg Druck Verbandswechsel alle 2 Tage	Feuchte Kompressen, getränkt in Kochsalzlösung nach Debridement Verbandswechsel 2 mal pro Tag
Page 2004	VVS-Verband (Firma KCI) mit kontinuierlicher oder intermittierender Applikation eines Drucks von -100 bis -150 mmHg nach Debridement oder Amputation	Feuchte Kompressen, getränkt in Kochsalzlösung nach Debridement oder Amputation Verbandswechsel nach Bedarf ("frequently enough to maintain a moist wound environment")
Scherer 2002	VVS-Verband (Firma KCI) mit kontinuierlicher Applikation von -125mmHg Druck Kein Verbandswechsel, da Therapieende nach 4 Tagen Keine Angabe zum Debridement	Feuchte Kompressen, getränkt mit 5%iger Mafenid-Lösung (einer antimikrobiellen Substanz) Kein Verbandswechsel, da Therapieende nach 4 Tagen
Schrank 2004	VVS-Handschuh-Verband mit Applikation von -125mmHg Druck, keine Angabe ob kontinuierlich oder intermittierend	Keine näheren Angaben
Stone 2004	VVS-Verband (Firma KCI) mit nichtadhärenter Abdeckung der Wunde Kein Verbandswechsel, da Therapieende im Mittel nach 5 Tagen	Feuchte Kompressen, getränkt in Kochsalzlösung Befestigung des Verbandes mit Nylonnähten Kein Verbandswechsel, da Therapieende im Mittel nach 5 Tagen
Wild 2004	VVS-Verband (Firma KCI) nach Abdeckung des Bauchinhalts entweder mit Silikonnetz oder mit Spezialfolie Keine Angabe zu Unterdruck und Verbandswechsel	Konventioneller Verband mit Einlage von Tüchern Spülung der Wunde mit Kochsalz- oder Ringerlösung

^a VVS: Vakuumversiegelung.

Tabelle 11. Basisdaten in den nicht randomisierten Studien

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten/Wunden ^(a)	Alter in Jahren ^(b)	Geschlecht (Frauen/Männer in %)	Initiale/s Wundfläche/-volumen ^(b)
Doss 2002	42 (von 42) Patienten	VVS ^c : 66 ^(d) (45-82) ^(e) Kontrolle: 66 ^(d) (50-83) ^(e)	VVS: 55/45 Kontrolle: 14/86	Keine Angabe
Etöz 2004	24 (von 24) Patienten	VVS: 66,2 (7) Kontrolle: 64,7 (5)	VVS: 17/83 Kontrolle: 8/92	VVS: 109 (69) cm ² Kontrolle: 94,8 (21) cm ²
Genecov 1998	10 (von 15) Patienten 20 (von 30) Wunden ^(f)	(39–81) ^(e,f)	Keine Angabe	Keine Angabe
Kamolz 2004	7 (von 7) Patienten 14 (von 14) Wunden ^(f)	44,2 (22) ^(f)	Keine Angabe	Keine Angabe
McCallon 2000	10 (von 10) Patienten	VVS: 55,4 (12,8) Kontrolle: 50,2 (8,7)	Keine Angabe	VVS: 22 (24) cm ^{2(g)} Kontrolle: 20 (21) cm ^{2(g)}
Page 2004	47 (von 47) Patienten	VVS: 66 (12) Kontrolle: 60 (11)	VVS: 0/100 Kontrolle: 0/100	Nur qualitative Angaben zur Wundgröße
Scherer 2002	61 (von 61) Patienten	VVS: 33 (23) Kontrolle: 41 (20)	Keine Angabe	VVS: 387 ^(h) (573) cm ² Kontrolle: 984 (996) cm ²
Schrank 2004	11 (von 11) Patienten 22 (von 22) Wunden ^(f)	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
Stone 2004	40 (von 40) Patienten 46 (von 46) Wunden	VVS: 35,4 (14) Kontrolle: 39,0 (17)	Keine Angabe	Keine Angabe
Wild 2004	21 (von 21) Patienten	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe

^a Sofern die Anzahl von Patienten und Wunden gleich ist, wird nur die Patientenzahl genannt. In Klammern die Zahl primär in die Studie eingeschlossener Patienten/Wunden.

^b Angabe von Mittelwerten mit Standardabweichungen in Klammern, sofern nicht anders bezeichnet.

^c VVS: Vakuumversiegelung.

^d Median.

^e Bereich (keine Standardabweichung oder Rohwerte angegeben).

^f Intraindividueller Vergleich.

^g Wundfläche aus dem Balkendiagramm in Abbildung 4 der Publikation McCallon 2000 selbst geschätzt.

^h In der Publikation Scherer 2002 wird im Abstract der Wert 386, in der Tabelle 1 der Wert 387 angegeben.

Tabelle 12. Studien- bzw. Publikationsqualität der nicht randomisierten Studien

Studie ^(a)	Vergleichsgruppen streng parallel	Irgendeine Art der Verblindung	Berücksichtigung von Störgrößen	Konsekutiver Patienten- einschluss	Intention-to- treat	Studien- abbrucher	Biometrische Qualität
Doss 2002	Nein	Nein	Nein	Unklar	Nein	Nein	Grobe Mängel
Etöz 2004	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Grobe Mängel
Genecov 1998	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Grobe Mängel
Kamolz 2004	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Grobe Mängel
McCallon 2000	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Grobe Mängel
Page 2004	Ja	Nein	Ja	Unklar	Nein	Unklar	Grobe Mängel
Scherer 2002	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Grobe Mängel
Schrank 2004	Ja	Nein	Nein	Unklar	Unklar	Nein	Grobe Mängel
Stone 2004	Ja	Nein	Nein	Ja	Unklar	Unklar	Grobe Mängel
Wild 2004	Ja	Nein	Nein	Unklar	Unklar	Nein	Grobe Mängel

^a Pseudorandomisierte Studien sind im **Fettdruck** hervorgehoben.

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien nach Therapiezielen getrennt dargestellt.

Die ursprünglich geplanten Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen ließen sich aufgrund der sehr beschränkten Datenlage und einer in den meisten Fällen unzureichenden Ergebnisdarstellung nicht realisieren. Lediglich für die Studie von Armstrong 2005 wurde von den Autoren im Stellungnahmeprozess eine getrennte Darstellung der Ergebnisse von akuten und chronischen Wunden im Hinblick auf das als primär deklarierte Zielkriterium bereitgestellt. Es zeigten sich keine wesentlich unterschiedlichen Ergebnisse zwischen akuten und chronischen Wunden im Hinblick auf den beobachteten Therapieeffekt.

5.3.1 Verkürzung der Heilungszeit der Wunde

Zu diesem Therapieziel fanden sich in fünf randomisierten (Armstrong 2005, Ford 2002, Joseph 2000, Mouës 2004, Wanner 2003) und in vier nicht randomisierten Studien (Doss 2002, Etöz 2004, McCallon 2000, Page 2004) Angaben, allerdings in unterschiedlich operationalisierter Weise: In drei Studien (Joseph 2000, Mouës 2004, Page 2004) wurde die Zeitdauer unter Berücksichtigung von Zensierungen im Sinne einer Kaplan-Meier-Analyse betrachtet, in vier Studien (Wanner 2003, Doss 2002, Etöz 2003, McCallon 2000) ohne Berücksichtigung von Zensierungen mit Angabe von Mittelwerten oder Medianen. Auch zwei der Studien mit Kaplan-Meier-Analyse gaben zusätzlich mediane Heilungszeiten an (Mouës 2004, Page 2004). Zwei Studien schließlich operationalisierten das Merkmal in dichotomer Weise als Anteil von Wunden mit vollständigem Wundverschluss (Armstrong 2005, Ford 2002), bei Armstrong 2005 entweder ohne oder mit chirurgischer Intervention.

In den sieben Studien mit quantitativer Betrachtung der Zeitdauern wurde in fünf Fällen die Zeit erfasst, bis die Wunde so weit zugewachsen war, dass eine chirurgische Maßnahme (operative Deckung der Wunde oder sekundäre Wundnaht) ermöglicht wurde (Mouës 2004, Doss 2002, Etöz 2004, McCallon 2000, Page 2004). Zwei der fünf Studien definierten hierbei, dass ein 90%-iger (Joseph 2000) beziehungsweise 50%-iger (Wanner 2003) Wundverschluss für die Indikation zu einem weiteren chirurgischen Vorgehen notwendig sei.

Nur bei Armstrong 2005 war im Prinzip eine verblindete Erfassung dieses Zielkriterium vorgesehen gewesen. Dieses Qualitätsmerkmal wird bei der Studie allerdings eingeschränkt, da

der komplette Wundverschluss auch durch eine chirurgische Intervention erzielt werden konnte, die Indikationsstellung dafür aber durch die behandelnden Ärzte erfolgte, die nicht verblendet waren.

Tabelle 13. Zeit bis Wundverschluss^(a) – randomisierte Studien

Studie	Zielkriterium	VVS MW (SD/Fallzahl) ^(b)	Kontrolle MW (SD/Fallzahl)	Gruppen- unterschied
Armstrong 2005	Kompletter Wundverschluss mit oder ohne chirurgische Intervention	12+31 (-/77)	8+25 (-/85)	p = 0,04
Ford 2002	Erfolgreiche sekundäre Wundheilung binnen 6 Wochen (Anzahl)	2 (-/20)	2 (-/15)	Keine Angabe
	Chirurgischer Verschluss mittels Lappenplastik	6 (-/20)	6 (-/15)	Keine Angabe
Joseph 2000	Zeit bis zur 90%igen Änderung des Wundvolumens (in Tagen, geschätzt aus der Kaplan-Meier-Analyse)	ca. 45 ^(c,d) (-/18)	ca. 56 ^(c,d) (-/18)	p = 0,04
Mouës 2004	Zeit bis zur Möglichkeit des operativen Wundverschlusses (in Tagen) Kaplan-Meier-Analyse	6 ^(c) (0,52 ^(e) /29)	7 ^(c) (0,81 ^(e) /25)	p = 0,19
Wanner 2003	Zeit bis zur 50%igen Reduktion des Wundvolumens (in Tagen)	27 (10/11)	28 (7/11)	Nur Angabe "no time benefit"

^a Beziehungsweise Anzahl von Patienten mit kompletter Wundheilung.

^b VVS: Vakuumversiegelung; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

^c Angabe von Medianen.

^d Die Werte wurden abgeleitet aus der Abbildung 1 der Publikation Joseph 2000. Dabei wurde von einer Vertauschung der Beschriftung der Kurven ausgegangen. In dieser Abbildung leitet sich der Wert 45 für die Kontrolle und der Wert 56 für die VVS ab. Dies widerspricht jedoch den tendenziellen Beschreibungen im Text, denen Vorrang in der Glaubwürdigkeit eingeräumt wurde, da weitere Abbildungen keine korrekten Beschriftungen aufweisen.

^e Angabe von Standardfehlern (in der Publikation als "SEM" bezeichnet).

Tabelle 14. Zeit bis Wundverschluss – nicht randomisierte Studien

Studie	Zielkriterium	VVS MW (SD/Fallzahl) ^(a)	Kontrolle MW (SD/Fallzahl)	Gruppen- unterschied
Doss 2002	Zeit bis zum operativen Wundverschluss (in Tagen)	17,2 (5,8/20)	22,9 (10,8/22)	p = 0,009
Etöz 2004	Zeit bis zum operativen Wundverschluss (in Tagen)	11,25 (5,5/12)	15,75 (2,5/12)	p = 0,05
McCallon 2000	Zeit bis zum operativen Wundverschluss oder bis zur sekundären Wundheilung (in Tagen)	22,8 (17,4/5)	42,8 (32,5/5)	Keine Angabe
Page 2004	Zeit bis zur sekundären Wundheilung (in Tagen) Kaplan-Meier-Analyse	110 ^(b) (79-184 ^(c) /22)	124 ^(b) (105-284 ^(c) /25)	Nur Angabe "nicht signifikant"

^a VVS: Vakuumversiegelung; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

^b Angabe von Medianen.

^c Angabe von 95%-Konfidenzintervallen.

Von den fünf randomisierten Studien fanden sich in zwei – Armstrong 2005 und Joseph 2000 – statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Vakuumversiegelungstherapie, während die übrigen drei Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigten. Von den vier nicht randomisierten Studien berichten zwei über statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der Vakuumversiegelungstherapie (Doss 2002, Etöz 2004).

Aufgrund der nicht beziehungsweise nicht vollständig verblindeten Erhebung dieser Zielgröße in allen Studien lässt sich eine Verzerrung nicht ausreichend sicher ausschließen, so dass keine eindeutige Interpretation möglich ist. Bei der Studie von Armstrong 2005 kommt darüber hinaus noch eine Unklarheit bei der Definition des primären Zielkriteriums hinzu (siehe Abschnitt 5.2.3). Wegen der eingeschränkten Interpretierbarkeit und der unterschiedlichen Operationalisierung erscheint eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse nicht adäquat. Die Studie von Armstrong 2005 lieferte keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen akuten und chronischen Wunden im Hinblick auf den beobachteten Therapieeffekt.

5.3.2 Veränderung von Wundfläche oder -volumen

Wie bereits in Abschnitt 4.5 dargestellt, wurde zusätzlich das Merkmal "Veränderung der Wundfläche beziehungsweise des Wundvolumens" erfasst, da es in einer größeren Zahl von Studien vergleichsweise einheitlich (teilweise auch verblindet) erhoben wurde. Insgesamt lieferten acht Studien hierzu Ergebnisse, wobei in einer Studie mehrere Dimensionen (Länge, Breite, Tiefe, Fläche und Volumen) angegeben wurden (Eginton 2003).

In den Studien von Etöz 2004 und McCallon 2000 wurden die Wundflächen zwar jeden zweiten Tag vermessen, das zeitliche Ende der Wundflächenmessungen war aber nicht festgelegt, sondern hing von der Beendigung der Wundtherapie (bei Indikation zum operativen Wundverschluss oder zur Krankenhausentlassung) ab. Die betrachteten Zeitintervalle differieren daher zwischen VVS- und Kontrollgruppe, so dass die prozentuale Änderung der Wundfläche hierdurch verzerrt wird. Bei McCallon 2000 betragen die Zeitintervalle 22,8 Tage in der Prüf- und 42,8 Tage in der Kontrollgruppe. Bei Etöz 2004 erfolgte die Vakuumwundversiegelung über 11,25 Tage, die konventionelle Wundtherapie über 15,75 Tage. Eine diesbezügliche Korrektur erfolgte allerdings nicht, da diese Verzerrung eher zu einer konservativen Abschätzung führt.

Tabelle 15. Quantitative Veränderung des Wundvolumens – randomisierte Studien

Studie	Zielkriterium	VVS MW (SD/Fallzahl) ^(a)	Kontrolle MW (SD/Fallzahl)	Gruppen- unterschied
Eginton 2003	Relative Änderung des Volumens nach 2 Wochen verblindet erhoben	-59,0% (9,7/7)	-0,1% (14,7/7)	p = 0,005
Ford 2002	Relative Änderung des Volumens nach 6 Wochen verblindet erhoben	-51,8% (38 ^(b) /20)	-42,1% (38 ^(b) /15)	p = 0,46
Joseph 2000	Relative Änderung des Volumens nach 6 Wochen verblindet erhoben	-78% ^(c) (72 ^b /18)	-30% ^(c) (61 ^b /18)	p = 0,038
Wanner 2003	Relative Änderung des Volumens nach 2 Wochen	-25% ^(d) (26/11) ^(d)	-14% ^(d) (30/11) ^(d)	Keine Angabe

^a VVS: Vakuumversiegelung; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

^b SD wurde aus angegebenem p-Wert selbst berechnet.

^c Übernahme der Angaben aus dem Text der Publikation Joseph 2000. Eine Ableitung der aus der Darstellung in der Abbildung 5 dieser Publikation ergibt die widersprüchlichen Werte VVS -47% vs. Kontrolle -39%.

^d Aus der Darstellung in der Abbildung 3 der Publikation Wanner 2003 selber abgeleitet, die Ableitung aus Abbildung 4 ergibt die Werte VVS -27% vs. Kontrolle -10%.

Tabelle 16. Quantitative Veränderung der Wundfläche – randomisierte Studien

Studie	Parameter	VVS MW (SD/Fallzahl) ^(a)	Kontrolle MW (SD/Fallzahl)	Gruppen- unterschied
Eginton 2003	Relative Änderung der Fläche nach 2 Wochen verblindet erhoben	-16,4% (6,2/7)	+5,9% (17,4/7)	Nur Angabe "nicht signifikant"
Mouës 2004	Relative Änderung der Fläche pro Tag	-3,8% (1,9 ^(b) /15)	-1,7% (2,2 ^(b) /13)	p < 0,05

^a VVS: Vakuumversiegelung; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

^b SD wurde aus der Angabe zum Standardfehler selbst berechnet.

Tabelle 17. Quantitative Veränderung der Wundfläche – nicht randomisierte Studien

Studie	Parameter	VVS MW (SD/Fallzahl) ^(a)	Kontrolle MW (SD/Fallzahl)	Gruppen- unterschied
Doss 2002	Änderung der Fläche pro Tag (in cm ²)	-4,6 (Keine Angabe/20)	-3,2 (Keine Angabe/22)	Keine Angabe
Etöz 2004	Änderung der Fläche bis zum operativen Wundverschluss (in cm ²)	-20,5 ^(b) (11,9/12)	-9,5 (4,1/12)	p = 0,032
McCallon 2000	Relative Änderung der Fläche bis zum operativen Wundverschluss oder Krankenhausentlassung	-28,4% (24,3/5)	+9,5% (16,9/5)	Keine Angabe

^a VVS: Vakuumversiegelung; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

^b Aus den Rohdaten der Tabelle 1 der Publikation selbst berechnet; Werte sind dort nicht korrekt angegeben.

Da die Studien zu Wundvolumen und Wundoberfläche vergleichsweise einheitlich operationalisierte Daten berichten, wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Hierbei wurden randomisierte und nicht randomisierte Studien getrennt gehalten.

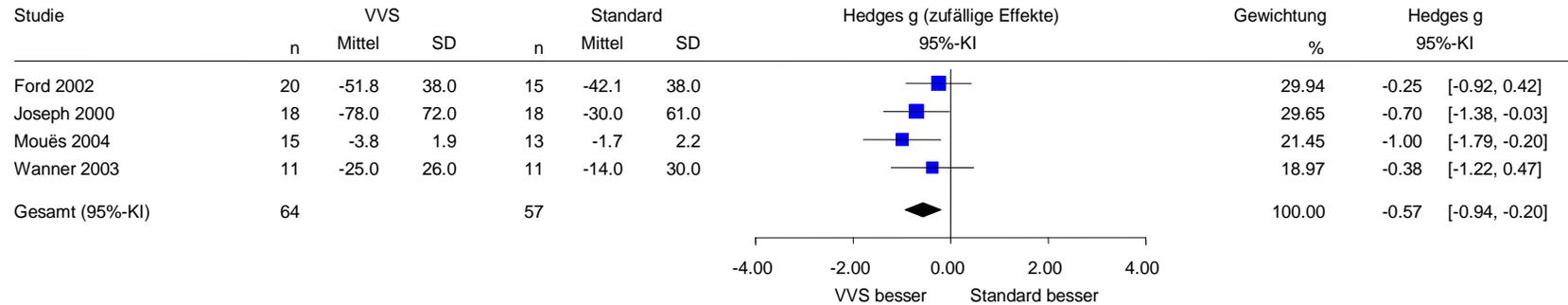
Die nicht randomisierte Studie von Doss 2002 wurde nicht mit einbezogen, da keine Streumaße im Text angegeben sind und sich diese auch nicht anhand anderer Angaben nachträglich berechnen oder schätzen ließen. Die Studie von Eginton 2003 wurde aus zweierlei Gründen von der Meta-Analyse ausgeschlossen: Zum einen wäre die Studie die einzige innerhalb der Meta-Analyse mit einem intraindividuellem Design (Crossover-Design), was zu besonderen methodischen Problemen führt [86,87]. Zum zweiten führt das Hinzufügen dieser Studie zu einem hohen Maß an Heterogenität. Die Studien von Joseph 2000 und Ford 2002 wurden dagegen in der Meta-Analyse berücksichtigt, da hier nur ein Teil der Patienten mehrfach (also mit mehreren Wunden) in die Analyse miteinbezogen wurde. Dennoch muss die Abhängigkeit der Daten auch als biometrische Schwäche der Meta-Analyse mit berücksichtigt werden.

Bei der Analyse der randomisierten Studien (siehe **Abbildung 2**) zeigt sich ein Vorteil unklarer Relevanz für die Vakuumversiegelungstherapie mit einer standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) von -0,57 (95%-KI von -0,94 bis -0,20, $p = 0,002$). Die nicht randomisierten Studien zeigen einen etwas größeren Effekt: SMD -1,30 (95%-KI von -2,07 bis -0,54, $p < 0,001$), wobei hier zu beachten ist, dass in keinem Fall eine verblindete Zielgrößenerhebung erfolgte. Zur Interpretation der SMD: Beträgt der Unterschied in der relativen Wundvolumenänderung zwischen VVS- und Kontrollgruppe beispielsweise 40% bei einer Standardabweichung in ähnlicher Größenordnung, so bedeutet eine SMD von 0,5, dass der Unterschied zwischen den Gruppen auf einen Wert von 20% (relativer Wundvolumenänderung) quantifiziert werden kann.

Die statistische Auswertung zur Heterogenität ergibt für beide Analysen einen I^2 -Wert von 0%, also keine statistisch nachweisbare Heterogenität zwischen den einzelnen Studienergebnissen. Eine Auswertung der Daten anhand eines Modells mit festen Effekten ergibt folgerichtig nahezu identische Resultate.

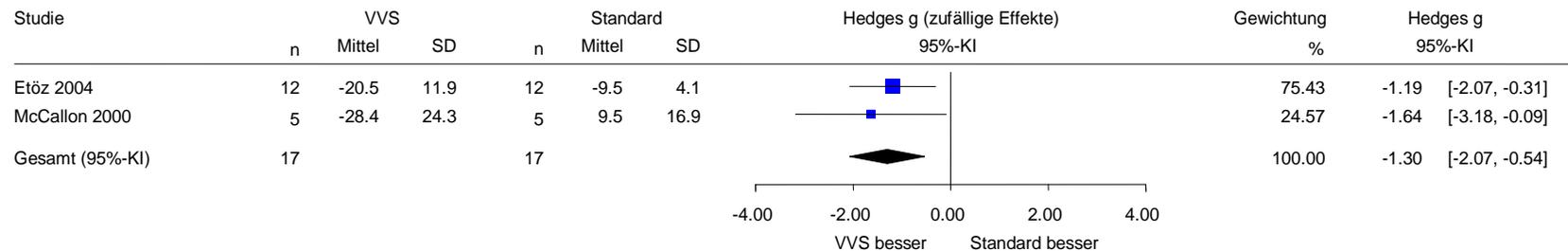
Auch das Zusammenführen von Studien mit Messung des Wundvolumens und Studien mit Messung der Wundfläche erscheint aufgrund der Heterogenitätsanalyse gerechtfertigt.

Randomisierte Studien



Heterogenität: $Q=2.34$, $df=3$ ($p=0.506$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-3.03$ ($p=0.002$), $\tau^2=0.000$

Nicht randomisierte Studien



Heterogenität: $Q=0.24$, $df=1$ ($p=0.626$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-3.33$ ($p=0.001$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 2. Meta-Analyse zur quantitativen (prozentualen) Änderung der Wundgröße

Dargestellt sind die Effekte als Hedges g (eine adjustierte Berechnungsmethode für standardisierte Mittelwertsdifferenzen) für jede Einzelstudie (Quadrat) und die Ergebnisse der Meta-Analyse (schwarze Rauten). Die Fehlerbalken bzw. die Breite der Rauten geben die 95%-Konfidenzintervalle an. df = Freiheitsgrade.

Die Studien von Joseph 2000 und Ford 2002, in denen die Analyse auf der Basis einzelner Wunden erfolgte, so dass für einen Teil der Studien eine in der Analyse unberücksichtigte Abhängigkeit der Daten entsteht, können aus der Meta-Analyse entfernt werden, ohne dass sich das Ergebnis für die randomisierten Studien entscheidend ändert: SMD -0,70 (95%-KI -1,31 bis -0,10).

5.3.3 Veränderung der Wundoberfläche bei Hauttransplantation

Da bei Hauttransplantationen Spalthaut verwendet wird, können sowohl an Entnahme- als auch an Empfängerstelle aufgrund der Netzstruktur des Transplantats keine konventionellen Messungen von Wundfläche oder -volumen durchgeführt werden. Daher wird hier üblicherweise der Anteil des Hauttransplantates (oder Hautersatzes) quantifiziert, der anwächst ("graft take rate"), beziehungsweise reepithelialisiert wird. Ähnliches gilt für den Einsatz bioartificialer Haut als temporärem Hautersatz. Wiederum muss erwähnt werden, dass dieses Zielkriterium nur ein Surrogat für die Schnelligkeit und den letztendlichen Erfolg der Wundheilung darstellt (siehe 4.5). Drei der vier Studien zur Hauttransplantation berichteten über Ergebnisse zu diesem Zielkriterium.

Tabelle 18. Veränderung der Wundoberfläche bei Hauttransplantation – randomisierte Studien

Studie	Parameter	VVS MW (SD/Fallzahl) ^(a)	Kontrolle MW (SD/Fallzahl)	Gruppen- unterschied
Moisidis 2004	Relativer Flächenanteil des erfolgreich angewachsenen Hauttransplantates nach 2 Wochen	86% (12,5 ^(b) /20)	86,75% (18,2 ^(b) /20)	Keine Angabe

^a VVS: Vakuumversiegelung; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

^b SD wurde aus der Angabe in der Publikation zum Standardfehler selbst berechnet.

Tabelle 19. Veränderung der Wundoberfläche bei Hauttransplantation – nicht randomisierte Studien

Studie	Parameter	VVS MW (SD/Fallzahl) ^(a)	Kontrolle MW (SD/Fallzahl)	Gruppen- unterschied
Genecov 1998 [77]	Qualität der Reepithelialisierung (0-bis-4-Skala) nach 1 Woche im Seitenvergleich	7 ^(b) (-/10)	1 ^(b) (-/10)	Keine Angabe
Scherer 2002 [82]	Relativer Flächenanteil des erfolgreich angewachsenen Hauttransplantates	96% (6/34)	89% (20/27)	p = 0,06

^a VVS: Vakuumversiegelung; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

^b Angegeben ist die Anzahl der Patienten, für die ein Vorteil im Seitenvergleich gesehen wurde.

Nur die Studie von Moisisdis 2004 war randomisiert. Zu lediglich zwei auswertbaren Studien liegen prozentuale Angaben zu Anwachsrate vor. Das publizierte Ergebnis von Genecov 1998 ist schwer interpretierbar, denn die Frage, um wie viel die Epithelialisierung jeweils besser war, bleibt offen. Moisisdis 2004 berichtet keinen Unterschied im quantitativen Ausmaß der Epithelialisierung, sieht aber in der vom Chirurgen subjektiv kategorisierten "Qualität" des Anwachsens Vorteile für die Vakuumversiegelungstherapie. Von 20 Wunden wiesen im direkten intraindividuellen Vergleich 10 Wundhälften (50%) ein qualitativ besseres Transplantatanwachsen unter Vakuumversiegelungstherapie auf. Unter der Kontrolltherapie waren nur 2 oder 3 Wundhälften besser, wobei die zahlenmäßigen Angaben hier zwischen dem Text und der Abbildung 3 (der Publikation) diskrepant sind.

5.3.4 Vermeidung von Wundrezidiven und Revisionseingriffen

Bei den Revisionseingriffen wurde zwischen geplanten und ungeplanten Eingriffen unterschieden, da es bei großen Wunden üblich ist, die konservative Wundtherapie nur so lange durchzuführen, bis dass ein operativer Wundverschluss möglich ist. Hierbei ist die Art des operativen Wundverschlusses ein möglicher Surrogatparameter, weil bestimmte Verfahren (Schwenklappen, freie Lappentransposition) aufwändiger und invasiver sind als die einfache Naht oder Spalthautdeckung. Zur Vermeidung aufwändiger Operationen zeigen allerdings die in den Tabellen dargestellten Studien hierzu keine klaren Vorteile der Vakuumwundversiegelungstherapie auf.

Angaben zu Revisionseingriffen machten ausschließlich nicht randomisierte Studien. Zu Wundrezidiven fanden sich in den Studien keine Informationen.

Page 2004 gibt zusätzlich zu dem in der Tabelle dargestellten univariaten Odds ratio an, dass sich dieses Ergebnis durch die multivariate Adjustierung hinsichtlich Alter, Albuminserumspiegel oder Wundgröße kaum verändert, allerdings bei der Adjustierung hinsichtlich initialer Wundgröße die statistische Signifikanz des Ergebnisses verloren geht.

Auch wenn in allen drei Studien ein Hinweis auf eine Reduktion der Notwendigkeit von Revisionseingriffen durch die Vakuumversiegelungstherapie gegeben zu sein scheint, so lassen doch das nicht randomisierte Studiendesign und die nicht erfolgte Verblindung keine sichere Interpretation zu.

Tabelle 20. Vermeidung oder Vereinfachung des operativen Wundverschlusses – randomisierte Studien

Studie	Wundverschluss	VVS ^(a)	Kontrolle	Gruppenunterschied
Ford 2002 [70]	Lappenplastik	6 (von 20)	6 (von 15)	Keine Angabe
	Sekundärheilung	2 (von 20)	2 (von 15)	
	Weiter konservative Therapie	12 (von 20)	7 (von 15)	

^a VVS: Vakuumversiegelung.

Tabelle 21. Vermeidung oder Vereinfachung des operativen Wundverschlusses – nicht randomisierte Studien

Studie	Wundverschluss	VVS ^(a)	Kontrolle	Gruppenunterschied
Etöz 2004 [25]	Lappenplastik	1 (von 12)	3 (von 12)	Keine Angabe
	Spalthautdeckung	10 (von 12)	9 (von 12)	
	Sekundärheilung	1 (von 12)	0 (von 12)	
Kamolz 2004 [79]	Spalthautdeckung	2 (von 7)	4 (von 7)	Keine Angabe
	Keratinozytengabe	2 (von 7)	0 (von 7)	
	Sekundärheilung	3 (von 7)	3 (von 7)	
McCallon 2000 [80]	Lappenplastik	0 (von 5)	1 (von 5)	Keine Angabe
	Spalthautdeckung	3 (von 5)	1 (von 5)	
	Einfache Naht	1 (von 5)	0 (von 5)	
	Sekundärheilung	1 (von 5)	3 (von 5)	

^a VVS: Vakuumversiegelung.

Tabelle 22. Vermeidung von Revisionseingriffen – nicht randomisierte Studien

Studie	Parameter	VVS ^(a)	Kontrolle	Gruppenunterschied
Etöz 2004 [25]	Revision nach operativem Wundverschluss	0/12	1/12	Keine Angabe
Page 2004 [81]	Notwendigkeit zusätzlicher chirurgischer Revisionen	Keine Angabe	Keine Angabe	Odds ratio 0,24 (0,068-0,84; 95%-KI), p = 0,026 ^(b)
Scherer 2002 [82]	Notwendigkeit wiederholter Hauttransplantation	Bei 1 Patienten (von 34)	Bei 5 Patienten (von 27)	p = 0,04

^a VVS: Vakuumversiegelung.

^b Keine Angabe der rohen Raten.

5.3.5 Vermeidung von Amputationen

Nur in einer Studie (Armstrong 2005) wurde die Vermeidung von Amputationen als sekundäres Zielkriterium betrachtet. Bei Patienten mit Diabetes mellitus und Zustand nach partieller Fußamputation wurden Re-Amputationen während des Beobachtungszeitraums von 16 Wochen erfasst: Eine Re-Amputation war bei 3% der Patienten in der VVS-Gruppe erforderlich gegenüber 11% in der Kontrollgruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,06$). Fünf der Re-Amputationen in der Kontrollgruppe (6%) erfolgten dabei oberhalb des Fußes; dies war bei keiner Re-Amputation in der VVS-Gruppe der Fall ($p = 0,06$). Es muss davon ausgegangen werden, dass Therapie-, beziehungsweise Studienabbrecher als "Therapieerfolge" (keine Re-Amputation) in diese Auswertung eingingen (Abschnitt 5.2.3). Dieses Vorgehen kann zu einer anti-konservativ verzerrten Schätzung geführt haben, so dass die Interpretierbarkeit der Ergebnisse erschwert ist. Bemerkenswerterweise war die Re-Amputationsrate in der Kontrollgruppe erheblich niedriger als bei Planung der Studie angenommen (11% gegenüber 26%).

Tabelle 23. Vermeidung von Amputationen – randomisierte Studien

Studie	Parameter	VVS ^(a)	Kontrolle	Gruppenunterschied
Armstrong 2005	Re-Amputationen (alle)	3% (2 von 77)	11% (9 von 85)	p = 0,060
	Re-Amputationen oberhalb des Fußes	0% (0 von 77)	6% (5 von 85)	p = 0,060

^a VVS: Vakuumversiegelung.

Ansonsten wird über die Notwendigkeit beziehungsweise Vermeidung von Amputationen in weiteren zwei Studien nur cursorisch berichtet: Page 2004 erwähnt im Methodikteil seiner Publikation, dass Amputationen am Fuß bei den untersuchten Patienten vorgekommen sind, nämlich drei in der VVS-Gruppe und zwei in der Kontrollgruppe. Auch Ford 2002 berichtet von einer Amputation in der VVS-Gruppe, wohl infolge einer septischen Wundkomplikation. Ansonsten werden keine Angaben zu diesem Therapieziel gemacht.

5.3.6 Reduktion der Mortalität

Keine der Studien war darauf ausgelegt, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich dieses Zielkriteriums zu erkennen. Todesfälle werden explizit nur in drei nicht randomisierten Studien berichtet (Doss 2002, Page 2004, Wild 2004), was zum Teil an der kurzen Nachuntersuchungszeit in den Studien, den geringen Fallzahlen und der diesbezüglich nicht ausreichenden Schwere der Grunderkrankungen liegen mag. Bei Armstrong 2005 ergaben sich Angaben zur Mortalität nur aus den Stellungnahmen beziehungsweise der weiterführenden Korrespondenz (Abschnitt 5.2.3).

Tabelle 24. Reduktion der Mortalität –randomisierte Studien

Studie	Operationalisierung	VVS ^(a) (gesamte Fallzahl)	Kontrolle (gesamte Fallzahl)	Gruppenunterschied
Armstrong 2005	Mortalität innerhalb 16 Wochen	1 (77)	2 (85)	Keine Angabe

^a VVS: Vakuumversiegelung.

Tabelle 25. Reduktion der Mortalität – nicht randomisierte Studien

Studie	Operationalisierung	VVS ^(a) (gesamte Fallzahl)	Kontrolle (gesamte Fallzahl)	Gruppenunterschied
Doss 2002	Krankenhaus- Mortalität	1 (20)	1 (22)	Keine Angabe
Page 2004	Mortalität jeder Ursache bin- nen 1 Jahres	1 (22)	1 (25)	Keine Angabe
Wild 2004	Krankenhaus- mortalität	1 (16)	3 (5)	p < 0,05

^a VVS: Vakuumversiegelung.

In der Publikation von Wild 2004 wird bei allerdings geringer Fallzahl von nur fünf Patienten in der Kontrollgruppe auf eine mögliche Senkung der Mortalitätsrate für Patienten hingewie-

sen, die mit offenem Abdomen und Peritonitis behandelt wurden. Das relative Risiko beträgt 0,10 (95%-Konfidenzintervall von 0,01 bis 0,79). Allerdings ist die Beschreibung der Methodik, insbesondere im Hinblick auf die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsgruppen und die Berücksichtigung von möglichen Störgrößen, völlig unzureichend, so dass selbst bei einem solch ausgeprägten Gruppenunterschied keine eindeutige Interpretation dieser Ergebnisse möglich ist. Bei den drei anderen Studien lässt sich kein Hinweis auf einen Unterschied bezüglich der Mortalität erkennen. Page 2004 betont, dass beide Todesfälle in der Studie ohne erkennbaren Zusammenhang zur Wundbehandlung gewesen seien. Bei Armstrong 2005 wird bei dem Todesfall in der VVS-Gruppe als Ursache ein Herzinfarkt angegeben (Abbruch der Therapie 29 Tage vor dem Todeszeitpunkt), in der Kontrollgruppe war ebenfalls ein Patient nach einem Herzinfarkt verstorben (ohne Therapieabbruch), der zweite Patient verstarb infolge von Krampfanfällen bei hoch dosierter Antikoagulation (Abbruch der Therapie 13 Tage vor dem Todeszeitpunkt).

5.3.7 Besserung/Erhalt von Lebensqualität und Funktion

In den eingeschlossenen Studien werden keine Angaben zur Besserung beziehungsweise zum Erhalt der erkrankungsbezogenen Lebensqualität und zur Vermeidung von Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens gemacht. Lediglich Etöz 2004 berichtet rudimentär für beide Gruppen: "No negative impact was seen on extremity function and psychology of patients". Aus der Stellungnahme der Autoren ist bekannt, dass in der Studie von Armstrong 2005 ebenfalls Daten zur Lebensqualität erhoben wurden, die aber einer weiteren Publikation vorbehalten bleiben sollen.

5.3.8 Vermeidung von Schmerzen

Zu diesem Zielkriterium liefern die randomisierten Studien keine Ergebnisse. In keiner der eingeschlossenen Studien wurde eine Quantifizierung von Schmerzen mittels validierter Skalen oder Fragebögen vorgenommen.

Tabelle 26. Reduktion von Schmerzen – nicht randomisierte Studien

Studie	VVS ^(a)	Kontrolle
Etöz 2004	Schmerzen beim Wechsel des Polyurethan-Schwammes beschrieben	Keine Schmerzen berichtet
Genecov 1998	Keinen Unterschied in Schmerzstärke berichtet	
Kamolz 2004	Keine Schmerzen beobachtet	Keine Schmerzen beobachtet

^a VVS: Vakuumversiegelung.

Etöz 2004 berichtet über Hinweise auf Schmerzen beim Verbandswechsel in der VVS-Gruppe, obwohl in der Studie alle Patienten dieser Gruppe eine intravenöse Analgesie erhielten. In der intraindividuellen Vergleichsstudie von Genecov 1998 wurden die Patienten am vierten Tag nach Spalthautentnahme befragt, ob eine der beiden Entnahmestellen schmerzhafter sei, was alle Patienten verneinten. Kamolz 2004 berichtet, dass keinerlei Schmerzen zu beobachten gewesen seien, erwähnt aber, dass eine Schmerztherapie notwendig war.

Bei McCallon 2000 wird genannt: "Pain was reported by some V.A.C. patients...", ohne dass jedoch sichere Angaben extrahiert werden können. In den übrigen Studien finden sich keine Angaben zu Schmerzen oder Analgetikagaben.

5.3.9 Vermeidung von Krankenhausaufenthalten

Keine der randomisierten Studien war darauf ausgelegt, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich dieses Zielkriteriums zu erkennen. Dieses Kriterium wurde in den Studien entweder als Gesamthospitalisationsdauer oder als postinterventionelle Hospitalisationsdauer definiert. Daneben erfasste je eine Studie die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung beziehungsweise die Dauer einer eventuellen Rehospitalisation. In der Arbeit von Page 2004 wird die "initiale Hospitalisationsdauer" als Mittelwert (Standardabweichung) für die beiden Gruppen angegeben: 20,1 (11,7; N = 20) versus 15,5 (8,8; N = 25). Diese Angaben beziehen sich aber auf die präoperative Hospitalisation, während die postoperative Hospitalisation nicht genannt wird. Bei sämtlichen in der nachfolgenden Tabelle 27 aufgeführten Studien zu diesem Zielkriterium handelt es sich um nicht randomisierte Vergleiche.

Tabelle 27. Krankenhausverweildauer in Tagen – nicht randomisierte Studien

Studie	Parameter (Angaben jeweils in Tagen)	VVS MW (SD/Fallzahl) ^(a)	Kontrolle MW (SD/Fallzahl)	Gruppenunterschied
Doss 2002	Gesamt- hospitalisations- dauer	27,2 (6,5/20)	33,0 (11,0/22)	p = 0,03
Page 2004	Dauer der Re- hospitalisation	(0 - 27) ^(b)	(0 - 52) ^(b)	p = 0,078
Scherer 2002	Gesamt- hospitalisations- dauer	27 (16/34)	32 (25/27)	p = 0,37
	Postinterventio- nelle Hospitali- sationsdauer	14 (10/34)	19 (15/27)	p = 0,10
Stone 2004	Gesamt- hospitalisations- dauer	20,9 (10/17)	15,3 (7,5/23)	p = 0,06
Wild 2004	Dauer des Auf- enthalts auf In- tensivstation	47,5 (Keine Angabe/16)	65 (Keine Angabe/5)	Keine Angabe

^a VVS: Vakuumversiegelung; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

^b Nur Angabe der Bereiche.

Wild 2004 zeigt mit unklarer statistischer Signifikanz eine kürzere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation für Patienten, die aufgrund eines offenen Abdomens mit einer Form der Vakuumversiegelungstherapie behandelt wurden.

Während Doss 2002 und Scherer 2002 übereinstimmend eine um 5 bis 8 Tage kürzere Hospitalisation für die VVS-Gruppe sehen, gibt Stone 2004 einen kürzeren Krankenhausaufenthalt für die Kontrollgruppe an. Nur die Ergebnisse von Doss 2002 erweisen sich als statistisch signifikant.

Die Rate von Krankenhauswiederaufnahmen zeigte in der multivariaten Analyse von Page 2004 einen signifikanten Vorteil für die Vakuumversiegelungstherapie auf: Das Odds ratio beträgt 0,20 (95%-Konfidenzintervall: 0,05 bis 0,77) mit einem p-Wert von 0,019. Neben der uneinheitlichen Tendenz beschränken auch hier das ausschließlich nicht randomisierte und nicht verblindete Design der zu Grunde liegenden Studien die Interpretation. Da keine Daten einer randomisierten Studie zu diesem Therapieziel vorliegen, erfolgt keine Meta-Analyse. Aus der Stellungnahme der Autoren der Armstrong-Studie 2005 ist allerdings bekannt, dass in der Studie ebenfalls gesundheitsökonomische Daten – möglicherweise auch zu Hospitalisati-

onen oder zur Krankenhausverweildauer – erhoben wurden, diese sollen aber wiederum einer weiteren Publikation vorbehalten bleiben.

5.3.10 Reduktion der Notwendigkeit des Verbandswechsels

Für die VVS wird ein Wechsel des Schwammes und der Folie alle 48 Stunden empfohlen [44,69]. Konventionelle Verbände ohne Absaugvorrichtung müssen aus praktischen Gründen in der Regel häufiger gewechselt werden, bei stark sezernierenden Wunden sogar mehrmals täglich. Aus diesen Gründen wird bei den meisten Studien die Häufigkeit der Verbandswechsel nicht als Zielkriterium hinterfragt, sondern durch die Prozedur vorgegeben vielmehr im Methodik-Abschnitt beschrieben. In den Studien über die Behandlung von Spalthauttransplantaten wurden die Verbände aller Behandlungsgruppen meist zunächst nach der gleichen Zeitspanne gewechselt.

Ansonsten werden für den Vakuumverband Wechselintervalle von 48 Stunden bis zu 7 Tagen berichtet. Für die Verbände der Kontrollgruppe werden Wechsel bis zu 3-mal täglich angegeben, oder ungenau mit "täglich" oder "häufig genug, um eine feuchte Umgebung zu erhalten" beschrieben. In der gesundheitsökonomischen Publikation zur Studie Mouës 2004 und bei Wild 2004 wird explizit im Ergebnisteil über eine jeweils deutlich geringere Anzahl der Verbandswechsel für die VVS-Gruppe berichtet, bei Mouës 2004 zusätzlich allerdings über eine längere Dauer eines einzelnen Wechsels in der VVS-Gruppe.

5.3.11 Reduktion der Notwendigkeit des Debridements

Lediglich in einer (randomisierten) Studie (Armstrong 2005) wurde explizit berichtet, wie häufig ein erneutes Debridement (nach initialem Debridement bei allen Patienten) erforderlich war. Es zeigt sich mit 21% (16 von 77) der Patienten in der VVS-Gruppe gegenüber 26% (22 von 85) in der Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,464$).

Doss [88] berichtet in der Erwiderung eines Leserbriefes [85] zu seiner Studie (Doss 2002), dass ein wiederholtes Debridement bei einem der 22 Patienten der Kontrollgruppe und bei keinem Patienten der VVS-Gruppe notwendig war.

Ansonsten fanden sich keine Angaben in den Publikationen zu diesem Therapieziel. Es wurde vielmehr der chirurgische Standard eines Wunddebridements zu Beginn der Wundbehandlung

und bei nachfolgend entstehendem nekrotischem Gewebe im Wundgebiet vorausgesetzt, ohne hierzu Daten zu erheben.

5.3.12 Reduktion unerwünschter Wirkungen und Komplikationen

Vier randomisierte Studien machten hierzu Angaben, wobei jedoch zwei Studien offen ließen, ob Komplikationen überhaupt systematisch erfasst wurden. Die Komplikationsrate in der Studie von Joseph 2000 (17% vs. 44%) bezieht sich auf die Anzahl der Wunden statt der Patienten. Die Ursache der von Ford 2002 berichteten Sepsis ist nicht klar beschrieben, da infolge der Sepsis aber eine Amputation durchgeführt wurde, scheint es sich um eine Wundkomplikation zu handeln.

Aus fünf nicht randomisierten Studien liegen weitere Angaben zu Komplikationen verschiedenen Schweregrades vor. Leichte Blutungen beim Wechsel der Vakuumwundversiegelung bemerkte darüber hinaus Etöz 2004, allerdings ohne diese Angaben zu quantifizieren (so dass sie in der Tabelle nicht aufgeführt sind). Lediglich der Schweregrad der Blutungen wird als klinisch nicht relevant beschrieben.

Tabelle 28. Reduktion von Komplikationen – randomisierte Studien

Studie	Parameter	VVS ^(a) (gesamte Fallzahl)	Kontrolle (gesamte Fallzahl)	Gruppenunterschied
Armstrong 2005	UE ^(b) gesamt	40 (von 77)	46 (von 85)	p = 0,875
	Wundinfektionen	13 (von 77) ^(c) 3 mild 6 moderat 4 schwer	5 (von 85) ^(c) 2 mild 1 moderat 2 schwer	Keine Angabe ^(d)
Eginton 2003	Keine Angabe	1 (von 7): Hautmazeration	Keine Angabe	Keine Angabe
Ford 2002	Keine Angabe	1 (von 20): Sepsis und Amputation	0 (aus 15)	Keine Angabe
Joseph 2000	Gesamtkomplikationsrate	3 (von 18) ^(e)	8 (von 18) ^(e)	p = 0,0028

^a VVS: Vakuumversiegelung.

^b UE: Unerwünschte Ereignisse.

^c In der VVS-Gruppe keine, in der Kontrollgruppe zwei als mit der Therapie in Zusammenhang stehend klassifiziert, davon eine als schwerwiegend (nicht verblindete Beurteilung).

^d Alle Wundinfektionen: p = 0,043, exakter Fisher-Test, eigene Berechnung.

^e Allerdings widersprüchliche Angaben in der Publikation.

Tabelle 29. Reduktion von Komplikationen – nicht randomisierte Studien

Studie	Parameter	VVS ^(a) (gesamte Fallzahl)	Kontrolle (gesamte Fallzahl)	Gruppenunterschied
Etöz 2004	Wundinfektionen	0 (von 12)	0 (von 12)	Keine Angabe
Genecov 1998	Wundinfektionen	0 (von 10)	0 (von 10)	Keine Angabe
Page 2004	Gesamtkomplikationsrate	Keine Angabe	Keine Angabe	Odds ratio 0,17 (0,046-0,61;95%-KI), p = 0,0067 ^(b)
Scherer 2002	Gesamtkomplikationsrate	3 (von 34): Transplantat- abstoßung (1)	5 (von 27): Transplantat- abstoßung (5)	Keine Angabe
Stone 2004	Transplantat- abstoßung	0 (von 21)	1 (von 25)	p = 0,54

^a VVS: Vakuumversiegelung.

^b Keine Angabe der rohen Raten.

Zusammenfassend finden sich uneinheitliche Ergebnisse: In der Studie von Armstrong 2005 wurden deutlich häufiger Wundinfektionen in der VVS-Gruppe beobachtet (ohne einen Unterschied in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse), allerdings wurde in der Publikation bei der Beschreibung dieser Ergebnisse keine der 13 beobachteten Wundinfektionen in der VVS-Gruppe von den behandelnden Ärzten als im Zusammenhang mit der Prüftherapie stehend klassifiziert, während dies bei zwei (von fünf) Wundinfektionen in der Kontrollgruppe der Fall war. Insbesondere bei einer nicht verblindeten Studie muss jedoch eine solche Klassifikation mit sehr viel Zurückhaltung aufgenommen werden. Demgegenüber zeigen eine weitere randomisierte und eine nicht randomisierte Studie deutlich höhere Komplikationsraten in der Kontrollgruppe (Joseph 2000, Page 2004). Eine Meta-Analyse erfolgte aufgrund der Verschiedenheit der in den Studien betrachteten Komplikationen und Zeitfenster nicht.

5.3.13 Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses

Der Grad der Narbenbildung oder die subjektiven kosmetischen Heilungsergebnisse wurden in keiner der eingeschlossenen Studien erfasst.

6 Zusammenfassung

Dieser Vorbericht umfasst die Ergebnisse von Studien, in denen die Vakuumversiegelungstherapie von akuten und chronischen Wunden unterschiedlicher Genese mit einer konventionellen Wundversorgung verglichen wurde. Die systematische Recherche in bibliographischen Datenbanken ergab 20 publizierte Studien, von denen neun randomisiert waren. Für die Nutzenbewertung wurden 17 Studien (davon sieben randomisiert) berücksichtigt.

Nur in drei Studien wurde eine (teilweise) ambulante Anwendung der Vakuumversiegelungstherapie beschrieben, diese dann aber zumeist in spezialisierten Zentren. Die Nachbeobachtungszeit ging in der Mehrzahl der Studien nicht über die eigentliche Behandlungsdauer hinaus, sie betrug maximal ein Jahr. Die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten war gering: In den neun randomisierten Studien wurde über insgesamt 371 Patienten berichtet.

Die Studien-, beziehungsweise Berichtsqualität aller bewerteten Studien muss als nicht ausreichend angesehen werden, auch wenn sich eine der randomisierten Studien (Armstrong 2005) aufgrund höherer Patientenzahl ($N = 162$) und besserer methodischer Qualität von den übrigen Studien abhob.

Für folgende patientenrelevante Therapieziele fanden sich Hinweise auf Vorteile zugunsten der Vakuumversiegelungstherapie:

- Eine Verkürzung der Heilungszeit der Wunde; diese Ergebnisse sind allerdings aufgrund einer durchweg nicht erfolgten beziehungsweise nur teilweise realisierten Verblindung schwierig zu interpretieren. Sie werden andererseits gestützt durch Ergebnisse zu einem Surrogatkriterium, nämlich der Verkleinerung von Wundvolumen und/oder -fläche.
- Vermeidung von (Re-) Amputationen bei Patienten mit Diabetes mellitus und Zustand nach partieller Fußamputation; dieses Ergebnis aus einer (vergleichsweise großen, $N = 162$, und methodisch höherwertigeren) randomisierten Studie, das statistisch nicht signifikant war ($p = 0,06$), ist aufgrund von Unklarheiten bei der Analyse von Studienabbrechern nicht eindeutig zu interpretieren.
- Reduktion der Mortalität bei Patienten mit offenem Abdomen bei Peritonitis; dieses Ergebnis stützt sich im Wesentlichen auf eine nicht randomisierte Studie mit sehr geringer

Fallzahl in der Kontrollgruppe (N = 5) und völlig unzureichender Beschreibung der Methodik, so dass eine eindeutige Interpretation nicht möglich ist.

- Verkürzung der Krankenhausverweildauer; da dieses Zielkriterium nur in nicht randomisierten Studien beschrieben wurde, in denen darüber hinaus keine Verblindung erfolgte, ist keine eindeutige Interpretation möglich.

Im Hinblick auf das Auftreten beziehungsweise die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen beziehungsweise Komplikationen sind die Ergebnisse uneinheitlich. In einer randomisierten Studie wurden deutlich häufiger Wundinfektionen in der VVS-Gruppe beobachtet (ohne einen Unterschied in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse), die jedoch von den behandelnden Ärzten als nicht im Zusammenhang mit der Vakuumversiegelung stehend klassifiziert wurden. Bei einer nicht verblindeten Studie muss allerdings eine solche Klassifikation mit sehr viel Zurückhaltung aufgenommen werden. Andererseits zeigten eine weitere randomisierte und eine nicht randomisierte Studie deutlich höhere Komplikationsraten in der Kontrollgruppe.

Für alle anderen patientenrelevanten Therapieziele ließen sich entweder keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen eruieren, oder sie wurden nicht in den Studien betrachtet. Die Zahl von Verbandswechseln war in praktisch allen Studien für die Vakuumversiegelungstherapie geringer, was allerdings durch entsprechende prozedurale Durchführungsanweisungen im Studiendesign beziehungsweise methodenbedingt vorgegeben war. In einer (randomisierten) Studie wurde berichtet, dass der Aufwand pro Verbandswechsel für die Vakuumversiegelung im Vergleich zur Kontrollbehandlung größer war.

Die Recherche im Hinblick auf (noch) nicht veröffentlichte randomisierte Studien ergab, dass in den nächsten Jahren sukzessive mit der Publikation einer größeren Anzahl weiterer randomisierter Studien zu rechnen ist, die eine höhere Patientenzahl und eine bessere methodische Qualität versprechen.

7 Diskussion

Das zentrale Ergebnis der vorliegenden systematischen Literaturrecherche, -bewertung und -synthese ist die allenfalls als dürftig zu bezeichnende Evidenzgrundlage für den behaupteten Nutzen der Vakuumversiegelungstherapie zur Behandlung akuter und chronischer Wunden. Das kontrastiert mit der weit verbreiteten Anwendung dieser Methode [27,89]. Da nur in drei der eingeschlossenen 17 Studien eine (teilweise) ambulante Anwendung der Vakuumversiegelungstherapie beschrieben wurde, sind valide Aussagen zu diesem Versorgungssektor noch einmal besonders problematisch. Neben der geringen Quantität der vorhandenen Evidenz ist auch die Qualität als schlecht einzustufen. Patientenrelevante Langzeitergebnisse fehlen in fast allen Studien.

Die in die Studien eingeschlossenen Wunden waren heterogen und umfassten einen Teil der wichtigsten Anwendungsbereiche der Vakuumversiegelungstherapie. Sowohl akute als auch chronische Wunden wurden untersucht. Auch wenn die Daten hierzu kaum sichere Aussagen ermöglichen, gibt es bisher keine Hinweise, dass die Effekte der Vakuumversiegelungstherapie sich grundsätzlich zwischen den Wundtypen unterscheiden. Aussagen zur optimalen Sogstärke, dem Sogmodus (intermittierend oder kontinuierlich) und den eingesetzten Materialien (Schwamm, Abdeckung, etc.) sind kaum zu treffen [90]. Es ergaben sich lediglich gewisse Hinweise, dass besonders ein starker Unterdruck (-600 bis -900 mmHg mittels Redon-Drainage) lokal schmerzhaft sein kann. In Deutschland wurde die frühere Technik, zur Vakuumversiegelung den Unterdruck mittels einfacher Redon-Drainage zu erzeugen [91], in der Folgezeit weitgehend verlassen. Moderne Unterdruckpumpen mit Warnsystemen versprechen einen besseren Patientenkomfort und eine größere Sicherheit (speziell zur Vermeidung eines Druckverlustes und einer Überfüllung des Flüssigkeitskanisters). Zu anderen neueren Varianten der Vakuumversiegelungstherapie, zum Beispiel der intermittierenden Instillation von Flüssigkeit, Antibiotika, Antiseptika, Fibrinolytika oder Lokalanästhetika in den Wundschwamm, können mangels Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien bisher keine Aussagen getroffen werden.

Die einzige Studie, die auf den ersten Blick höheren Qualitätsansprüchen zu genügen scheint (Armstrong 2005), fällt durch zahlreiche Unklarheiten und Diskrepanzen in der Ergebnisdarstellung sowohl in der Originalpublikation, aber auch besonders in der nachfolgenden Korres-

pondenz auf. Somit sind deren Ergebnisse mit großer Zurückhaltung zu interpretieren, zumal der mehrfachen Bitte um Zusendung geeigneter Studienmaterialien für eine definitive Klärung nicht entsprochen wurde.

Vor diesem Hintergrund sind die in den zur Verfügung stehenden Studien beschriebenen günstigen Effekte der Vakuumversiegelungstherapie im Hinblick auf einen patientenrelevanten Zusatznutzen zu sehen: Sie sind mit einer erheblichen Ergebnisunsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit wird sich möglicherweise durch die in den nächsten Jahren zu erwartenden Ergebnisse einer Reihe von randomisierten kontrollierten Studien verringern.

Im Diskurs über die Anforderungen, die an Studien gestellt werden, die für eine Nutzenbewertung herangezogen werden sollen, wird gerade im Anwendungsbereich nichtmedikamentöser Interventionen häufig auf die Undurchführbarkeit oder Unangemessenheit randomisierter kontrollierter Studien hingewiesen [92]. Dies gilt auch für die Vakuumversiegelungstherapie [93]. Die Vielzahl der im Laufe der Berichtserstellung identifizierten RCTs zur Vakuumversiegelungstherapie widerlegt solche Behauptungen.

Bei Betrachtung nicht randomisierter, kontrollierter Studien zeigt sich, dass deren Ergebnisse sich nicht grundsätzlich von denen der RCTs unterscheiden. Lediglich in der Studie von Wild 2004 wurde ein starker Effekt im Hinblick auf eine Mortalitätsreduktion durch die Anwendung der Vakuumversiegelungstherapie bei Patienten mit offenem Abdomen bei Peritonitis beschrieben. Dieses Ergebnis ist allerdings aufgrund des Fehlens jeglicher Angaben zur Vergleichbarkeit der in der Publikation beschriebenen Behandlungsgruppen und des methodischen Vorgehens zur Störgrößenkontrolle von unklarer Validität und somit nicht interpretierbar.

Die in den Stellungnahmen genannten 36 wissenschaftlichen Publikationen ändern dieses Ergebnis nicht. Es handelt sich hierbei um:

Zwei Abstracts; drei ein anderes Thema betreffende Publikationen; vier Fallberichte; 11 Fallserien (davon eine mit einer Vergleichsgruppe anderer Indikation) beziehungsweise andere nicht vergleichende Studien; eine Meinungsäußerung; drei Arbeiten zur Gesundheitsökonomie; eine die Grundlagenforschung betreffende Publikation; zwei Leitlinien; einen Leserbrief; eine nicht systematische Übersicht; zwei randomisierte Studien, die beide bereits erfasst waren; eine systematische Übersicht, die ebenfalls bereits erfasst war; eine Datenbankstudie; drei Studien mit historischen, also zeitlich nicht parallelen, Kontrollgruppen (**Anhang A3**).

Den vier zuletzt genannten Studien sowie den Ergebnissen einer Fallserie wurde im Stellungsverfahren (und teilweise auch in der wissenschaftlichen Anhörung) ein besonderer Stellenwert beigemessen, weil sie zwar nicht den für die vorliegende Bewertung a priori festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien genügten, ihre Ergebnisse aber von den Stellungnehmenden als so überzeugend angesehen wurden, dass sie nach ihrer Ansicht Berücksichtigung finden sollten.

- Bei der "Datenbankstudie" [94] handelte es sich um eine Auswertung der Daten von ambulant behandelten Patienten aus den USA. Diese Patienten waren über Medicare beziehungsweise Medicaid versichert. Die Daten wurden im Rahmen einer "Qualitätssicherungsoffensive" erhoben und basierten auf einer retrospektiven Erhebung mit einem standardisierten Instrument ("Outcome and Assessment Information Set", OASIS). Ein Teil der resultierenden Datenbank mit knapp zwei Millionen Fällen für den Studienzeitraum 2003/2004 wurde von einem externen Anbieter gehalten (Outcome Concept Systems, OCS), der auch diese Studie durchführte.

In die Studie wurden zunächst ca. 31.000 Patienten mit einem Dekubitalgeschwür im Stadium III oder IV eingeschlossen. Von diesen wurden 2.288 Patienten mit einer konventionellen Wundbehandlung 60 Patienten mit einer Vakuumversiegelungstherapie gegenübergestellt. Die Patienten mit einer konventionellen Wundbehandlung wurden nur aus solchen Einrichtungen ausgewählt, die **nicht** die Vakuumversiegelungstherapie anboten. Eine Begründung für diese Vorgehensweise, die die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen schon allein deshalb stark einschränkt – zumal nichts über die strukturellen und sonstigen Charakteristiken dieser Einrichtungen mitgeteilt wird –, findet sich nicht.

Trotz gegenteiliger Aussagen im Text der Publikation ("Patient characteristics in the NPWT group were similar to those in the comparison group") waren die Patienten der Vakuumversiegelungsgruppe im Durchschnitt mehr als sechs Jahre jünger als die Patienten der Kontrollgruppe (65 Jahre gegenüber 71,4 Jahre bei einer Standardabweichung von etwa 18 Jahren). Eine Adjustierung für diesen Unterschied und bezüglich anderer potenzieller Störgrößen kann der Publikation nicht entnommen werden. Die mitgeteilten Ergebnisse bezüglich Krankenhausaufnahmen und durch die Wunden bedingten Notfallbehandlungen sind aus den genannten Gründen nicht interpretierbar.

- Die drei Studien mit historischen Kontrollen betrachteten Patienten mit Poststernotomie-Mediastinitis beziehungsweise tiefen sternalen Wundinfektionen [95-97]. Besonders die Studie von Sjögren 2005 [95] ist hervorzuheben, weil hier ein markanter Unterschied in der 90-Tage-Mortalität berichtet wurde:

61 Patienten wurden zwischen 1999 und 2003 mit einer Vakuumversiegelung behandelt und mit 40 Patienten verglichen, die im Zeitraum 1994 bis 1998 eine konventionelle Wundbehandlung erhalten hatten. Nach 90 Tagen waren sechs Patienten (15%) in der Kontrollgruppe verstorben, aber kein Patient in der Vakuumversiegelungsgruppe. Warum gerade dieser Zeitpunkt für einen Vergleich der Mortalitätsdaten gewählt wurde, bleibt unklar.

Das ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil – wie aus Abbildung 1 der Publikation im Zusammenhang mit den Angaben im Text abgelesen werden kann – im nachfolgenden Zeitraum bis ein Jahr kurz nach dem 90-Tage-Zeitpunkt sukzessive fünf Patienten der Vakuumversiegelungsgruppe verstarben (mindestens 8%; "mindestens" deshalb, weil es in diesem Zeitraum Zensierungen gab, siehe unten) gegenüber nur noch einem Patienten in der Kontrollgruppe. Damit wird der oben genannte Unterschied in der 90-Tage-Mortalität deutlich relativiert. Darüber hinaus wurden – soweit erkennbar – alle Patienten der Kontrollgruppe über mindestens drei Jahre nach beobachtet, während in der Vakuumversiegelungsgruppe allein im ersten Jahr sieben Patienten aus der Beobachtung fielen (zensiert wurden), im zweiten Jahr fünf und im dritten Jahr 17. Damit sind die in der Publikation ebenfalls berichteten Daten über das Langzeitüberleben (bis fünf Jahre) nicht interpretierbar. Zusammenfassend kann die vorgelegte Studie nicht den Nachweis eines mortalitätssenkenden Effekts der Vakuumversiegelungstherapie gegenüber einer konventionellen Wundbehandlung bei Patienten mit Poststernotomie-Mediastinitis erbringen.

Die Ergebnisse der beiden anderen genannten Studien zu dieser Indikation sind bezüglich des Überlebens widersprüchlich: Während Fuchs 2005 über einen ("anwendungsbedingten") Todesfall (bei insgesamt 35 Patienten) in der Vakuumversiegelungsgruppe und vier (von 33) verstorbenen Patienten in der Kontrollgruppe berichtete [96], waren es bei Song 2003 drei (von 17) Patienten in der Vakuumversiegelungsgruppe und einer (von 18) in der Kontrollgruppe [97]. Bei diesen beiden Studien ist allerdings zu beachten, dass sich

diese Daten auf die Mortalität vor Wundverschluss, also vermutlich auf einen deutlich kürzeren Beobachtungszeitraum bezogen.

In der Arbeit von Sjögren 2005 wurde auf eine weitere historisch kontrollierte Studie verwiesen, bei der innerhalb von sechs Monaten ein Patient (von neun) der Vakuumversiegelungsgruppe verstarb und keiner (von zehn) in der Kontrollgruppe [98].

Diese Aufzählung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da sie keiner systematischen Recherche entstammt. Sie soll lediglich demonstrieren, dass sich der augenscheinlich große, aber in seiner Validität zu hinterfragende Effekt, wie er bei Sjögren 2005 beschrieben wird, durch die Hinzunahme anderer Studien weiter relativiert.

In die vorliegende Bewertung wurde schließlich die Studie von Doss 2002 bei Patienten mit Poststernotomie-Osteomyelitis aufgenommen, bei der sich die beiden Behandlungsgruppen immerhin teilweise zeitlich überlappten [76]. Auch hier wurde über keinen Unterschied in der Sterblichkeit der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes berichtet.

- In der Studie von Miller 2002 [99] wurde über (zunächst) 148 Patienten berichtet, bei denen aus verschiedenen Gründen nach Laparotomie primär kein Faszienverschluss erfolgte, und die deshalb einen temporären Bauchdeckenverschluss erhielten (so genanntes "offenes Abdomen"). Die Einordnung, um was für eine Art Studie es sich hierbei handelt, ist nicht ganz eindeutig vorzunehmen. Letztlich ist es am ehesten eine (retrospektive) Fallserie, da alle berichteten Patienten mit einer Art Vakuumversiegelung behandelt wurden, allerdings teilweise mit einer Vorläufervariante (allein oder in Kombination), bei der anstelle des (Polyurethan- bzw. Polyvinylalkohol-) Schwammes ein chirurgisches Tuch als drainierendes System zur Anwendung kam (so genanntes "Vacuum pack"). Eine klare Zuordnung, wie viele Patienten mit welcher Methode behandelt wurden, lässt sich jedoch anhand der Publikation nicht sicher treffen. 65 Patienten (44%) verstarben, bevor ein sekundärer Faszienverschluss erfolgen konnte.

Von den verbleibenden 83 Patienten musste bei 24 ein Verfahren gewählt werden, bei dem aufgrund eines Zeitverzuges zunächst kein stabiler Faszienverschluss erfolgt, beziehungsweise gelingt und eine Bauchwandhernie resultiert (so genannte "geplante Hernie"). In solchen Fällen kann anschließend, zumeist nach mehreren Monaten, eine chirurgische Rekonstruktion als weiterer Eingriff durchgeführt werden. Bei 37 Patienten konnte ein

frühzeitiger Faszienverschluss innerhalb von neun Tagen nach initialer Laparatomie vorgenommen werden ("Früh"-Gruppe). Bei den verbleibenden 22 Patienten ließ sich die Faszie auch noch nach diesem Zeitpunkt, im Mittel nach 21 Tagen, schließen ("Spät"-Gruppe). Bei allen Patienten der Spät-Gruppe war ein Polyurethanschwamm verwendet worden, also das System der Firma KCI. Nach Meinung der Autoren sei ein solch später Verschluss mit der Vorläufervariante oder auch mit anderen Behandlungsoptionen beim offenen Abdomen nicht möglich oder für diese Verfahren sehr ungewöhnlich.

Das Ergebnis der 22 Patienten mit spätem Verschluss wurde auf eine "Erfolgsrate" von 65% (22 von 34) hochgerechnet, da 12 Patienten mit Verwendung des KCI-Systems der Gruppe mit "geplanter Hernie" zugeordnet werden mussten. In diese Berechnung flossen allerdings bereits vorher verstorbene Patienten (siehe oben) nicht ein, was vermutlich 12 weitere Patienten (mit Verwendung des KCI-Systems) betraf. Über die Erfolgsrate der anderen Variante wurde keine Aussage getroffen.

In einer nachfolgenden Publikation derselben Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2004 [100] wurde in einer weiteren Serie von 53 Patienten mit offenem Abdomen sogar über eine Erfolgsrate von 88% berichtet, wobei in diese Berechnung auch Patienten mit frühzeitigem Verschluss eingingen, allerdings erneut die vorher verstorbenen (15%, 8 von 53) ausgeschlossen wurden. Alle Patienten waren mit dem KCI-System versorgt worden. Die Daten dieser Publikation weisen einige Diskrepanzen bzw. Unklarheiten auf: So wurde bei 45 von 53 initial Überlebenden eine Rate von 78% angegeben.

Diese nachfolgende Veröffentlichung wurde einer Diskussion im publizierenden Journal unterzogen, die unmittelbar im Anschluss an die eigentliche Arbeit abgedruckt ist. Einer der Diskutanten wies dabei auf eine nicht vergleichbare Indikationsstellung hin. Während in der vorliegenden Serie etwa 25% der Patienten mit einer Laparatomie nach Bauchtrauma mit einem offenen Abdomen versorgt wurden, seien es in einer eigenen Serie (bei Anwendung einer anderen Methode des temporären Bauchdeckenverschlusses) nur 10% gewesen. Mithin seien die Serien und Angaben aus der Literatur zu Erfolgsraten (bezüglich sekundärem Faszienverschluss) nicht vergleichbar. Und die einzige Möglichkeit, eine Antwort auf die Frage nach dem besten Vorgehen zu finden, sei die Durchführung einer randomisierten Studie. In der Erwiderung auf diese Diskussionsbemerkung bestätigte Miller die Möglichkeit eines Indikationswechsels in den letzten Jahren.

Studien ohne Kontrollgruppen beziehungsweise mit nur historischen Kontrollgruppen haben das entscheidende Problem, dass es kaum möglich ist, für die Störgröße "Zeit" eine wie auch immer geartete Adjustierung vorzunehmen. Da sich die Charakteristika der Patienten, aber auch andere Aspekte, wie zum Beispiel Begleitbehandlungen, Indikationsstellung oder Diagnostik, über die Zeit (teilweise rasant) verändern, sind Ergebnisse aus derartigen Untersuchungen nur bei wirklich großen, "dramatischen" Effekten interpretierbar. Dazu kommt, dass durch die retrospektive Natur solcher Studien auch noch die Qualität der zu erhebenden Daten (zumindest in der Kontrollgruppe) in wesentlichen Belangen nicht zu beeinflussen ist.

Von einem "dramatischen" Effekt kann gesprochen werden, wenn ein (quasi) deterministischer Verlauf durch eine Intervention beeinflusst wird [101]. In der Evidenzklassifizierung des Centre of Evidence Based Medicine wird dies auch als eine "Alles-oder-nichts-Situation" beschrieben [102]. Hiervon kann in den zuvor beschriebenen Studien zur Anwendung der Vakuumversiegelung bei Patienten mit Poststernotomie-Mediastinitis beziehungsweise tiefen sternalen Wundinfektionen oder offenem Abdomen sicher nicht die Rede sein, so dass hierfür der Nutzen der Vakuumversiegelung nur durch adäquat kontrollierte, möglichst randomisierte Studien belegt werden kann.

Diese Notwendigkeit wird in der Diskussion zur Studie von Miller 2002 (beziehungsweise 2004) bei Patienten mit offenem Abdomen klar benannt (siehe oben), ansatzweise auch von Autoren einer der beschriebenen Studien zu tiefen sternalen Wundinfektionen bemerkt [96]: "From the scientific point of view our results should be confirmed by randomized, prospective studies." Dies wird allerdings aufgrund der niedrigen Inzidenz von sternalen Infektionen in exzellenten kardiochirurgischen Einrichtungen wieder eingeschränkt: "Data indicate that for heart centers with good surgical practice it is unrealistic to prospectively and **monocentrically** [eigene Hervorhebung] evaluate the benefit of the VAC technique compared to the conventional technique." Diese Argumentation vermag nicht zu überzeugen, da auch in der Chirurgie **multizentrische** Studien durchführbar sind [103]. So wurde von der Firma KCI eine multizentrische Studie bei Patienten mit offenen, vermutlich sternalen Wunden geplant, die allerdings aus nicht bekannten Gründen abgebrochen wurde (Studie Bayer 2004 im **Anhang C**). In einer Abstract-Mitteilung zu dieser Studie eines der beteiligten Zentren heißt es: "We still believe completing the prospective randomized trial will provide important data for health care providers and policy makers." [45].

Aussagen zu möglichen ungünstigen Effekten durch die Anwendung der Vakuumversiegelungstherapie unterliegen den gleichen Einschränkungen wie diejenigen zu möglichen günstigen. Entsprechende Ereignisse aus unkontrollierten Beobachtungen sind – wenn überhaupt – kaum zu interpretieren und können in aller Regel nur als Anhalt für gezielte Untersuchungen in kontrollierten, möglichst randomisierten, Studien dienen. Nur in wenigen dieser Studien ließ sich eine systematische Erfassung von Komplikationen beziehungsweise unerwünschten Ereignissen erkennen. Es wurde keine eindeutige Häufung oder Vermeidung solcher Ereignisse durch die Vakuumversiegelungstherapie beschrieben. Auffällig war allerdings die beobachtete Häufung von Wundinfektionen in der Vakuumversiegelungsgruppe bei der Studie von Armstrong 2005, die der gängigen Theorie einer Infektionskontrolle durch die Vakuumversiegelung entgegensteht. Um dieses Ergebnis von der Möglichkeit eines Zufalleffektes abgrenzen zu können, sollte hierauf möglichst in weiteren Studien gezielt das Augenmerk gerichtet werden.

In der Anhörung wurden die dort anwesenden Stellungnehmenden gebeten, Indikationen zu benennen, bei denen es nach ihrer Ansicht und anhand von Literatur belegt durch die Anwendung der Vakuumversiegelungstherapie zu einem "dramatischen" Effekt komme. Es wurden folgende Indikationen benannt: Post-Sternotomie-Mediastinitis; offenes Abdomen; freiliegende Gefäßprothese; Protheseninfektion; offene Wunden über entartetem Gewebe; bestrahlte Wunden; offene Frakturen; offen daliegenes bradytrophes Gewebe oder offen daliegende Implantate; Omentumplastik; Wunden bei chronischer Kortisonapplikation; durchblutungsgestörte Wunden; Dekubitalulzera in der Steiß- und Hüftgegend; Wunden bei Lymphödemem und Lymphfisteln; Wunden bei morbider Adipositas; postthrombotische Ulzera an den Beinen; Pyodermia fistulans signifca; Vaginalaufbau beim Rokitansky-Küster-Syndrom.

Darüber hinaus wurden prozedurale Vorteile der Vakuumversiegelung geltend gemacht: Eröffnung der Möglichkeit der Bauchlage zur ARDS-Prävention bei (großen) Bauchwunden/offenem Abdomen; sehr stark sezernierende Wunden (auch palliative Indikation); Wundbehandlung bei unkooperativen Patienten (zum Beispiel Kinder); plastische Deckung durch Integra oder Spalthaut unter Schutz durch Vakuumversiegelung; Überbrückung bis zur plastischen Deckung.

Für einen Teil dieser Indikationen wurde die Problematik unkontrollierter beziehungsweise historisch kontrollierter Studien und die Notwendigkeit der Durchführung kontrollierter, mög-

lichst randomisierter Studien in dem entsprechenden Gebiet bereits diskutiert (Post-Sternotomie-Mediastinitis, offenes Abdomen, siehe oben), für andere liegen Ergebnisse aus kontrollierten, teils randomisierten, Studien vor (zum Beispiel Moises 2004 oder Scherer 2002 zur Spalthautdeckung, Ford 2002 oder Wanner 2003 zu Dekubitalulzera), für weitere sind oder waren randomisierte Studien in Durchführung, deren Ergebnisse allerdings noch nicht vorliegen (zum Beispiel Studie VAC 2001-02 zu Ulzera bei chronisch venöser Insuffizienz [43]/abgebrochen, McCarthy 2005 zu ischämisch verursachten Wunden der unteren Extremität [64]/in Durchführung, Studie VAC 2001-06 zu offenen Frakturen [54]/abgebrochen, siehe auch **Anhang C**). Darüber hinaus stellen die genannten klinischen Situationen zum gegenwärtigen Zeitpunkt teilweise noch heute Kontraindikationen für eine Vakuumversiegelung dar, beispielsweise freiliegende Gefäße oder Malignität im Wundgrund [104]. Schließlich lässt sich argumentieren, dass sehr große beobachtete oder vermutete Effekte (wenn auch nicht "dramatische Effekte" wie oben definiert) nicht gegen die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien sprechen, da in solchen Fällen für den Nachweis einer Überlegenheit nur sehr geringe Fallzahlen notwendig sein werden und (qualitativ adäquate) RCTs die notwendige Ergebnissicherheit liefern.

Diese Indikationsliste wurde dennoch zum Anlass genommen, die im Zuge der Literaturrecherche zu dem vorliegenden Bericht identifizierten Fallberichte und Fallserien nach dort gegebenenfalls beschriebenen "dramatischen" Effekten nach Anwendung der Vakuumversiegelungstherapie zu untersuchen. Dies setzt allerdings voraus, dass in den jeweiligen Publikationen der Verlauf ohne Anwendung der Vakuumversiegelungstherapie genau beschrieben ist. Dies fand sich allenfalls ansatzweise:

- Zum Beispiel berichteten Halama 2004 über die (modifizierte) intraorale Vakuumversiegelung bei einem Patienten, bei dem es nach Zystektomie am Unterkieferknochen und Defektfüllung mit einem autologen Spongiosatransplantat zu einer Wundinfektion mit Verlust des Transplantats gekommen war [105]. Die Autoren beschrieben, dass "hierdurch im Vergleich zur konventionellen Obturatorbehandlung eine Verkürzung der Therapiedauer um mehrere Monate erzielt werden [konnte]."
- Nouraei 2003 wendeten die Vakuumversiegelungstherapie bei einer 32-jährigen Patientin mit einer zervikofazialen nekrotisierenden Fasziiitis an [106]. Die konventionelle Behandlung – so die Autoren – hätte eine radikale Hautlappenexzision und eine Hauttransplanta-

tion oder komplizierte Lappenrekonstruktion erfordert, was wiederum ein "extrem schlechtes" ästhetisches Ergebnis bedeutet hätte. Die Anwendung der Vakuumversiegelung sei mit einer bedeutsam geringeren Morbidität, einer kürzeren Hospitalisationsdauer und einem "akzeptablen" kosmetischen Ergebnis einhergegangen.

- Zervikale Anastomosenleckagen nach Ösophagektomie und Rekonstruktion durch Magenhochzug wurden von Schintler 2004 bei drei Patienten mit einer Vakuumversiegelung behandelt [107]. Diese ermöglichte laut Auskunft der Autoren, dass die Patienten mit halbfester Kost per via naturalis unter Vermeidung einer nasoenteralen Sonde ernährt werden konnten.

Für eine definitive Klärung, ob es sich hierbei tatsächlich um "dramatische" Effekte handelt, müsste aus methodischer Sicht eine eigene Literaturrecherche zur konventionellen Behandlung in diesen klinischen Situation vorgenommen werden. Das wäre allerdings im Prinzip im Rahmen eines solchen Berichts nicht mehr leistbar, so dass auf die Aussagen der jeweiligen Autoren vertraut werden muss. Bei den aufgeführten Beispielen handelt es sich eher auch um prozedurale Vorteile, die sich gegebenenfalls, was die beschriebenen Vorteile angeht, der Notwendigkeit einer Überprüfung im Rahmen einer kontrollierten Studie entziehen. Dies mag beispielhaft auch für die Möglichkeit des Auffangens großer Exsudatmengen bei stark sezernierenden großflächigen Wunden gelten oder auch für die Abdeckung von Wunden über malignem Gewebe in palliativer Absicht. Ebenso soll die Vakuumversiegelungstechnik an anatomisch schwierigen Stellen wie der Genital- oder Perinealregion eine sichere(re) Fixierung ermöglichen, was zum einen den Wundschutz an sich verbessern, zum anderen aber auch sekundäre Maßnahmen wie Spalthauttransplantationen erleichtern beziehungsweise erst möglich machen soll [108].

Das bedeutet, dass sich für den Einzelfall ein individueller Nutzen, auch und gerade im Sinne einer Ultima ratio, nicht ausschließen lässt. Im Umkehrschluss rechtfertigt dies allein aber keine breite Anwendung der Methode über solche Einzelfälle hinaus. Besonders problematisch an der Argumentation über (mehr oder weniger) spektakuläre Erfolge im Einzelfall ist darüber hinaus das Risiko eines Publikationsbias in einer solchen Situation. Wenn schon für klinische Studien mit negativem, das heißt zumeist statistisch nicht signifikantem, Ergebnis die Publikationswahrscheinlichkeit vermindert ist, so dürfte die Wahrscheinlichkeit, dass das

Scheitern eines Therapieversuches im Einzelfall als Fallbericht oder Fallserie publiziert wird, noch geringer sein [109].

Zusammenfassend lässt sich aus dem vorliegenden Bericht ableiten, dass es zwar Hinweise für einen patientenrelevanten Nutzen durch die Anwendung der Vakuumversiegelungstherapie gibt, diese Hinweise allerdings mit einer erheblichen Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Eine breite Anwendung der Methode außerhalb eines gut kontrollierten Settings zum Beispiel im Rahmen von klinischen Studien erscheint somit derzeit nicht gerechtfertigt. Die Evidenzgrundlage könnte sich aber aufgrund zu erwartender Ergebnisse aus randomisierten Studien in den nächsten Jahren verbessern; allerdings wird darauf zu achten sein, dass auch die Ergebnisse derjenigen Studien, die erst unlängst abgebrochen wurden (siehe Abschnitt 5.1.2 beziehungsweise **Anhang C**), publiziert werden.

8 Fazit

Gegenwärtig existieren keine Belege mit ausreichender Ergebnissicherheit für eine Überlegenheit der Vakuumversiegelungstherapie gegenüber der konventionellen Wundbehandlung, die eine breite Anwendung der Methode außerhalb von Studienbedingungen gerechtfertigt erscheinen lässt. Eine erneute Überprüfung in zwei bis drei Jahren ist ratsam.

9 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie Armstrong 2005 (Ib*)

Armstrong DG, Lavery LA, for the Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1704-1710.

Studie Doss 2002 (III)

Doss M, Martens S, Wood JP, Wolff JD, Baier C, Moritz A. Vacuum-assisted suction drainage versus conventional treatment in the management of poststernotomy osteomyelitis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 22: 934-938.

Studie Eginton 2003 (Ib)

Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg*. 2003; 17: 645-649.

Studie Etöz 2004 (IIb)

Etöz A, Özgenel Y, Özcan M. The use of negative pressure wound therapy on diabetic foot ulcers: a preliminary controlled trial. *Wounds*. 2004; 16: 264-269.

Studie Ford 2002 (Ib)

Ford CN, Reinhard ER, Yeh D, Syrek D, De Las MA, Bergman SB, Williams S, Hamori CA. Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus the healthpoint system in the management of pressure ulcers. *Ann Plast Surg*. 2002; 49: 55-61.

Studie Genecov 1998 (IIb)

Genecov DG, Schneider AM, Morykwas MJ, Parker D, White WL, Argenta LC. A controlled subatmospheric pressure dressing increases the rate of skin graft donor site reepithelialization. *Ann Plast Surg*. 1998; 40: 219-225.

Studie Joseph 2000 (Ib)

Joseph E, Hamori CA, Bergman S, Roaf E, Swann NF, Anastasi GW. A prospective randomized trial of vacuum-assisted closure versus standard therapy of chronic nonhealing wounds. *Wounds*. 2000; 12: 60-67.

Studie Kamolz 2004 (IIb)

Kamolz LP, Andel H, Haslik W, Winter W, Meissl G, Frey M. Use of subatmospheric pressure therapy to prevent burn wound progression in human: first experiences. *Burns*. 2004; 30: 253-258.

Haslik W, Kamolz LP, Andel H, Meissl G, Frey M. Der Einsatz der V.A.C.-Therapie bei der Verminderung des "Nachbrennens": Erste Ergebnisse in der Verbrennungsbehandlung. [The use of subatmospheric pressure to prevent burn wound progression: First experiences in burn wound treatment]. *Zentralbl Chir*. 2004; 129 Suppl 1: S62-S63.

Studie McCallon 2000 (IIb)

McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage*. 2000; 46: 28-32, 34.

Studie Moisisdis 2004 (Ib)

Moisisdis E, Heath T, Boorer C, Ho K, Deva AK. A prospective, blinded, randomized, controlled clinical trial of topical negative pressure use in skin grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 114: 917-922.

* Evidenzstufeneinteilung gemäß Verfahrensordnung des G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (2005) <http://www.g-ba.de/cms/upload/pdf/abs2/beschluesse/2005-09-20-VO-BANZ.pdf> (letzter Zugriff am 01.02.2006)

Studie Mouës 2004 (Ib)

Mouës CM, Vos MC, van den Bemd GJ, Stijnen T, Hovius SE. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial. *Wound Repair Regen.* 2004; 12: 11-17.

Mouës 2004: Mouës CM, van den Bemd GJ, Meering WJ, Hovius SE. An economic evaluation of the use of TNP on full-thickness wounds. *J Wound Care.* 2005; 14: 224-227.

Studie Page 2004 (III)

Page JC, Newswander B, Schwenke DC, Hansen M, Ferguson J. Retrospective analysis of negative pressure wound therapy in open foot wounds with significant soft tissue defects. *Adv Skin Wound Care.* 2004; 17: 354-364.

Studie Scherer 2002 (III)

Scherer LA, Shiver S, Chang M, Meredith JW, Owings JT. The vacuum assisted closure device: a method of securing skin grafts and improving graft survival. *Arch Surg.* 2002; 137: 930-934.

Studie Schrank 2004 (IIb)

Schrank C, Mayr M, Overesch M, Molnar J, Henkel von Donnersmarck G, Mühlbauer W, Ninkovic M. Ergebnisse der Vakuumtherapie (V.A.C.-Therapie) von oberflächlich und tiefdermalen Verbrennungen. [Results of vacuum therapy (V.A.C.(R)) of superficial and deep dermal burns]. *Zentralbl Chir.* 2004; 129 Suppl 1: S59-S61.

Studie Stone 2004 (III)

Stone P, Prigozen J, Hofeldt M, Hass S, DeLuca J, Flaherty S. Bolster versus negative pressure wound therapy for securing split-thickness skin grafts in trauma patients. *Wounds A Compendium of Clinical Research and Practice.* 2004; 16: 219-223.

Studie Wanner 2003 (Ib)

Wanner MB, Schwarzl F, Strub B, Zaech GA, Pierer G. Vacuum-assisted wound closure for cheaper and more comfortable healing of pressure sores: a prospective study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2003; 37: 28-33.

Studie Wild 2004 (III)

Wild T, Stremitzer S, Budzanowski A, Rinder H, Tamandl D, Zeisel C, Holzenbein T, Sautner T. "Abdominal Dressing" - Eine neue Methode in der Behandlung des offenen Abdomens bei der sekundären Peritonitis. ["Abdominal Dressing" - A new method of treatment for open abdomen following secondary peritonitis]. *Zentralbl Chir.* 2004; 129 Suppl 1: S20-S23.

10 Literatur

- [1] Evans D, Land L. The Cochrane Library, editor. Topical negative pressure for treating chronic wounds. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Art. No.: CD001898. DOI: 10.1002/14651858. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd; 2001. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME> (Zugriff am 27.09.2005).
- [2] Samson DJ, Lefevre F, Aronson N. Wound healing technologies: low-level laser and vacuum-assisted closure. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2004. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/woundsum.htm> (Zugriff am 27.09.2005).
- [3] Pham C, Middleton P, Maddern G. Vacuum-assisted closure for the management of wounds: an accelerated systematic review. Adelaide, Australia: Australian safety and efficacy register of new interventional procedures - surgical (ASERNIP-S); 2003. http://www.surgeons.org/asernip-s/publications_vacuum.htm (Zugriff am 27.09.2005).
- [4] Vermeulen H, Ubbink DT, Goossens A, de Vos R, Legemate DA. Systematic review of dressings and topical agents for surgical wounds healing by secondary intention. Br J Surg. 2005; 92: 665-672.
- [5] Singh A, Halder S, Menon GR, Chumber S, Misra MC, Sharma LK, Srivastava A. Meta-analysis of randomized controlled trials on hydrocolloid occlusive dressing versus conventional gauze dressing in the healing of chronic wounds. Asian J Surg. 2004; 27: 326-332.
- [6] Tautenhahn J, Bürger T, Lippert H. Der Stand der Vakuumversiegelungstherapie. Chirurg. 2004; 75: 492-497.
- [7] Fisher A, Brady B. Vacuum assisted wound closure therapy. Ottawa, Canada: The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2003. http://www.ccohta.ca/publications/pdf/221_vac_cetap_e.pdf (Zugriff am 27.09.2005).
- [8] Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. Ann Plast Surg. 1997; 38: 553-562.
- [9] Morykwas MJ, Faler BJ, Pearce DJ, Argenta LC. Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation tissue formation in experimental wounds in swine. Ann Plast Surg. 2001; 47: 547-551.
- [10] Miller M, Lowery C. Negative pressure wound therapy: a rose by any other name. Ostomy Wound Manage. 2005; 51: 44-49.
- [11] Wetzel-Roth W, Zöch G. Konsensus der Deutschen und der Österreichischen Gesellschaften für Wundheilung und Wundbehandlung zur Vakuumversiegelung und

- V.A.C.(R)-Therapieeinheit. [Consensus of the German and Austrian societies for wound healing and wound management on vacuum closure and the V.A.C.(R) treatment unit]. Zentralbl Chir. 2004; 129 Suppl 1: 7-11.
- [12] PTB. Die gesetzlichen Einheiten in Deutschland. Braunschweig: Physikalisch-Technische Bundesanstalt; 2004.
<http://www.ptb.de/de/publikationen/download/einheiten.pdf> (Zugriff am 27.09.2005).
- [13] Maegele M, Gregor S, Steinhausen E, Bouillon B, Heiss MM, Perbix W, Wappler F, Rixen D, Geisen J, Berger-Schreck B, Schwarz R. The long-distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: injury pattern and microbiological and psychological aspects. Crit Care Med. 2005; 33: 1136-1140.
- [14] Willy C. Nebenwirkungen und Risiken der Vakuumtherapie. In: Willy C, editor. Die Vakuumtherapie. Grundlagen, Indikationen, Fallbeispiele, praktische Tipps. Altusried-Krugzell: Kösel; 2005. p. 91-9.
- [15] Chester DL, Waters R. Adverse alteration of wound flora with topical negative-pressure therapy: a case report. Br J Plast Surg. 2002; 55: 510-511.
- [16] Karl T. Ergebnisse der V.A.C.-Therapie in der Gefäßchirurgie. [Results of V.A.C. therapy in vascular surgery]. Vasomed. 2004; 16: 172-176.
- [17] Gwan-Nulla DN, Casal RS. Toxic shock syndrome associated with the use of the vacuum-assisted closure device. Ann Plast Surg. 2001; 47: 552-554.
- [18] Barringer CB, Gorse SJ, Burge TS. The VAC dressing--a cautionary tale. Br J Plast Surg. 2004; 57: 482
- [19] White RA, Miki RA, Kazmier P, Anglen JO. Vacuum-assisted closure complicated by erosion and hemorrhage of the anterior tibial artery. J Orthop Trauma. 2005; 19: 56-59.
- [20] Wu SH, Zecha PJ, Feitz R, Hovius SER. Vacuum therapy as an intermediate phase in wound closure: a clinical experience. Eur J Plast Surg. 2000; 23: 174-177.
- [21] Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. Ann Vasc Surg. 2003; 17: 645-649.
- [22] Fox A, Tadros A, Perks AG. An unusual complication of Vacuum Assisted Closure in the treatment of a pressure ulcer. J Wound Care. 2004; 13: 344-345.
- [23] Weed T, Ratliff C, Drake DB. Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance bacterial clearance? Ann Plast Surg. 2004; 52: 276-280.
- [24] Mouës CM, Vos MC, van den Bemd GJ, Stijnen T, Hovius SE. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial. Wound Repair Regen. 2004; 12: 11-17.

- [25] Etöz A, Özgenel Y, Özcan M. The use of negative pressure wound therapy on diabetic foot ulcers: a preliminary controlled trial. *Wounds*. 2004; 16: 264-269.
- [26] Higgins S. The effectiveness of vacuum assisted closure (VAC) in wound healing. Clayton, Australia: Centre for Clinical Effectiveness (CCE); 2003. <http://www.med.monash.edu.au/healthservices/cce/evidence/pdf/c/991fr.pdf> (Zugriff am 27.09.2005).
- [27] Mayer ED, Boukamp K, Simoes E. Vakuumversiegelung in der Wundbehandlung - Verfahren nach EbM-Kriterien evaluiert? Bewertung aus sozialmedizinischer Sicht. Lahr (Schwarzwald): Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDK) Baden-Württemberg; 2002.
- [28] McCulloch P, Taylor I, Sasako M, Lovett B, Griffin D. Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. *BMJ*. 2002; 324: 1448-1451.
- [29] Norris SL, Atkins D. Challenges in using nonrandomized studies in systematic reviews of treatment interventions. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 1112-1119.
- [30] Reed JF, III. Crossover designs in lower extremity wounds. *Int J Low Extrem Wounds*. 2003; 2: 158-163.
- [31] Sauerland S, Lefering R, Bayer-Sandow T, Bruser P, Neugebauer EA. Fingers, hands or patients? The concept of independent observations. *J Hand Surg*. 2003; 28: 102-105.
- [32] Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001; 285: 1987-1991.
- [33] Gotzsche PC, Harden A. Searching for non-randomised studies. Kopenhagen, Denmark: The Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group (NRSMG) at The Nordic Cochrane Centre; 2000. <http://www.cochrane.dk/nrsmg/docs/chap3.pdf>
- [34] FDA. Draft guidance for industry. Chronic cutaneous ulcer and burn wounds - developing products for treatment. Rockville, Maryland, USA: United States Food and Drug Administration (FDA); 2000. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ulcburn.pdf> (Zugriff am 27.09.2005).
- [35] Steed DL. Wound-healing trajectories. *Surg Clin North Am*. 2003; 83: 547-555.
- [36] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327: 557-560.
- [37] Hayes Inc. Negative pressure wound therapy for wound healing. Lansdale, Pennsylvania, USA: Hayes, Inc; 2003.
- [38] Davydov I, Abramov AI, Darichev AB. Reguliatsiia ranevogo protsessa u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta metodom vakuum-terapii. [Regulation of wound

- process by the method of vacuum therapy in middle-aged and aged patients]. *Khirurgiia* (Mosk). 1994; 7-10.
- [39] Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC). Vacuum assisted closure therapy for wound care. Toronto, Ontario, Canada: Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MOHLTC); 2004.
http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/reviews/docs/vac_1204.pdf (Zugriff am 27.09.2005).
- [40] Costa V, Brophy J, McGregor M. Vacuum-assisted wound closure therapy (V.A.C (R)). Montreal, Quebec, Canada: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC); 2005.
http://upload.mcgill.ca/tau/VAC_REPORT_FINAL.pdf (Zugriff am 27.09.2005).
- [41] Moues CM, van den Bemd GJ, Meering WJ, Hovius SE. An economic evaluation of the use of TNP on full-thickness wounds. *J Wound Care*. 2005; 14: 224-227.
- [42] Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1704-1710.
- [43] Venous stasis ulcers. Studie mit der KCI Identifikationsnummer VAC 2001-02. Kein Abstract-Bericht, keine Publikation, Mitteilung durch KCI nach schriftlicher Anfrage; 2005.
- [44] Armstrong DG, Lavery LA, Frykberg RG, Andros G, Attinger CE, Boulton AJM. VAC therapy appears to heal complex DFU. Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.
- [45] Bayer L, Orgill DP. Has the wound VAC become the standard of care for the sternal wounds? Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.
- [46] Greer SE, Longaker MT, Margiotta M. Preliminary results from a multicenter, randomized, controlled study of the use of subatmospheric pressure dressing for pressure ulcer healing. *Wound Repair Regen*. 1999; 7: Abstract A255.
- [47] Heath T, Moisisidis E, Deva A. A prospective controlled trial of vacuum assisted closure (VAC) in the treatment of acute surgical wounds requiring split skin grafting (Abstract). Fourth Australian Wound Management Association Conference. 2002; 41
- [48] Molnar JA, Heimbach DM, Tredgett EE, Mazingo DW. Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Trial Applying Subatmospheric Pressure to Acute Hand Burns: An Interim Report. Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.
- [49] Niezgodka JA. A Comparison of Vacuum Assisted Closure Therapy to Moist Wound Care in the Treatment of Pressure Ulcers: Preliminary Results of a Multicenter Trial. Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.

- [50] Orgill DP, Bayer L. Preliminary results indicate VAC therapy facilitates faster closure of open abdominal wounds. Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.
- [51] Payne W. VAC therapy vs. moist wound therapy in the treatment of diabetic foot amputation wounds: preliminary results of a multicenter trial. Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.
- [52] Stannard JP, Volgas DA, Robinson J, Anglen JO, De Los Santos A. Topical negative pressure therapy as a treatment for draining hematomas following surgical stabilization of skeletal trauma: preliminary results. Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.
- [53] Stannard JP, Volgas DA, Robinson J, Anglen JO, De Los Santos A. Topical negative pressure therapy as an adjunct to soft tissue healing following open reduction and internal fixation of high risk fractures: preliminary results. Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.
- [54] Stannard JP, Volgas DA, Robinson J, Anglen JO, De Los Santos A. Topical negative pressure therapy for soft tissue management of open fractures: Preliminary results. Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.
- [55] Vuerstaek JDD, Wuite J, Neuman H, Steijlen P, Veraart JCJM. The management of recalcitrant leg ulcers. Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.
- [56] Vuerstaek JDD, Steijlen P. A Randomised Controlled Trial Comparing Vacuum Assisted Closure (V.A.C.®) with Modern Wound Dressings. 2005.
<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00243620?order=1> (Zugriff am 18.11.2005).
- [57] Moisisdis E, Heath T, Boorer C, Ho K, Deva AK. A prospective, blinded, randomized, controlled clinical trial of topical negative pressure use in skin grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114: 917-922.
- [58] Foo L-SS, Chua B-SY, Chia GT, Tan SB, Howe TS. Vacuum assisted closure vs moist gauze dressing in post-operative diabetic foot wounds: Early results from a randomised controlled trial (Abstract). Presented at the 2nd World Union of Wound Healing Societies Meeting, Paris, France, 8-13 July; 2004.
- [59] Lantis JC, Gendics C. VAC therapy appears to facilitate STSG take when applied to venous leg ulcers (Abstract). Presented at the 2nd World Union of Wound Healing Societies Meeting 2004 (July 8-13), Paris, France. 2004;
- [60] Gupta SC. Sterilizing chronic wounds with negative pressure therapy: the role of antibiotic irrigation. Presented at the 11th Annual Meeting and Educational Symposium, Wound Healing Society 2001 (May 16-18). Albuquerque, New Mexico, USA. *Wound Repair Regen.* 2001; 9: Abstract 127.

- [61] Adams TST. The effect of topical negative pressure on donor site wound healing P003. London, United Kingdom: National Research Register, Department of Health; 2005. <http://www.nrr.nhs.uk/ViewDocument.asp?ID=N0245095365> (Zugriff am 27.09.2005).
- [62] Fryer J. Investigation of Subatmospheric Pressure Dressing on Pressure Ulcer Healing. Bethesda, Maryland, USA: ClinicalTrials.gov, National Institutes of Health (NIH); 2005. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00011531?order=1> (Zugriff am 27.09.2005).
- [63] McCarthy J. Study to Determine the Utility of Wound Vacuum Assisted Closure (VAC) Compared to Conventional Saline Dressing Changes. Bethesda, Maryland, USA: ClinicalTrials.gov, National Institutes of Health (NIH); 2005. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00121537?order=1> (Zugriff am 27.09.2005).
- [64] McCarthy M. Vacuum Assisted Closure for the Management of Ischaemic Wounds in the Lower Limb: A Randomised Controlled Trial and In Vitro Studies. London, United Kingdom: National Research Register, Department of Health; 2005. <http://www.nrr.nhs.uk/ViewDocument.asp?ID=N0123138623> (Zugriff am 27.09.2005).
- [65] Walker P. A Randomised, Prospective Trial of Standard Wound Drainage Medinorm VS Constant Vacuum Drainage to Determine Whether There is any Effect on the Amount of Wound Exudate, Haemoglobin & Wound Bruising. London, United Kingdom: National Research Register, Department of Health; 2005. <http://www.nrr.nhs.uk/ViewDocument.asp?ID=N0084029434> (Zugriff am 27.09.2005).
- [66] Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte. Luxemburg: Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften; 2005. http://europa.eu.int/eur-lex/de/consleg/pdf/1993/de_1993L0042_do_001.pdf (Zugriff am 27.09.2005).
- [67] Buttenschön K, Fleischmann W, Haupt U, Kinzl L, Buttenschön DC. The influence of vacuum-assisted closure on inflammatory tissue reactions in the postoperative course of ankle fractures. *Foot Ankle Surg.* 2001; 7: 165-173.
- [68] Schrank C, Mayr M, Overesch M, Molnar J, Henkel von Donnersmarck G, Mühlbauer W, Ninkovic M. Ergebnisse der Vakuumtherapie (V.A.C.-Therapie) von oberflächlichen und tiefdermalen Verbrennungen. [Results of vacuum therapy (V.A.C.(R)) of superficial and deep dermal burns]. *Zentralbl Chir.* 2004; 129 Suppl 1: S59-S61.
- [69] Wild T, Stremitzer S, Budzanowski A, Rinder H, Tamandl D, Zeisel C, Holzenbein T, Sautner T. "Abdominal Dressing" - Eine neue Methode in der Behandlung des offenen Abdomens bei der sekundären Peritonitis. ["Abdominal Dressing" - A new method of treatment for open abdomen following secondary peritonitis]. *Zentralbl Chir.* 2004; 129 Suppl 1: S20-S23.

- [70] Ford CN, Reinhard ER, Yeh D, Syrek D, De Las MA, Bergman SB, Williams S, Hamori CA. Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus the healthpoint system in the management of pressure ulcers. *Ann Plast Surg.* 2002; 49: 55-61.
- [71] Jeschke MG, Rose C, Angele P, Fuchtmeyer B, Nerlich MN, Bolder U. Development of new reconstructive techniques: use of Integra in combination with fibrin glue and negative-pressure therapy for reconstruction of acute and chronic wounds. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 113: 525-530.
- [72] Jeschke MG, Horch RE. Kombinierte Behandlung aus einer Kollagenmatrix, Fibrinkleber und Vakuum-Verbänden. *Plastische Chirurgie.* 2003; 3: 127-131.
- [73] Joseph E, Hamori CA, Bergman S, Roaf E, Swann NF, Anastasi GW. A prospective randomized trial of vacuum-assisted closure versus standard therapy of chronic non-healing wounds. *Wounds A Compendium of Clinical Research and Practice.* 2000; 12: 60-67.
- [74] Wanner MB, Schwarzl F, Strub B, Zaech GA, Pierer G. Vacuum-assisted wound closure for cheaper and more comfortable healing of pressure sores: a prospective study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2003; 37: 28-33.
- [75] Huang J, Yao YZ, Huang XK. [Treatment of open fracture by vacuum sealing technique and internal fixation]. [Artikel in chinesischer Sprache]. 2003; 17: 456-458.
- [76] Doss M, Martens S, Wood JP, Wolff JD, Baier C, Moritz A. Vacuum-assisted suction drainage versus conventional treatment in the management of poststernotomy osteomyelitis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 22: 934-938.
- [77] Genecov DG, Schneider AM, Morykwas MJ, Parker D, White WL, Argenta LC. A controlled subatmospheric pressure dressing increases the rate of skin graft donor site reepithelialization. *Ann Plast Surg.* 1998; 40: 219-225.
- [78] Haslik W, Kamolz LP, Andel H, Meissl G, Frey M. Der Einsatz der V.A.C.-Therapie bei der Verminderung des "Nachbrennens": Erste Ergebnisse in der Verbrennungsbehandlung. [The use of subatmospheric pressure to prevent burn wound progression: First experiences in burn wound treatment]. *Zentralbl Chir.* 2004; 129 Suppl 1: S62-S63.
- [79] Kamolz LP, Andel H, Haslik W, Winter W, Meissl G, Frey M. Use of subatmospheric pressure therapy to prevent burn wound progression in human: first experiences. *Burns.* 2004; 30: 253-258.
- [80] McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage.* 2000; 46: 28-34.
- [81] Page JC, Newswander B, Schwenke DC, Hansen M, Ferguson J. Retrospective analysis of negative pressure wound therapy in open foot wounds with significant soft tissue defects. *Adv Skin Wound Care.* 2004; 17: 354-364.

- [82] Scherer LA, Shiver S, Chang M, Meredith JW, Owings JT. The vacuum assisted closure device: a method of securing skin grafts and improving graft survival. *Arch Surg.* 2002; 137: 930-934.
- [83] Schrank C, Mayr M, Overesch M, Molnar J, Henkel VD, Muhlbauer W, Ninkovic M. Ergebnisse der Vakuumtherapie (V.A.C.-Therapie) von oberflächlich und tiefdermalen Verbrennungen. *Zentralbl Chir.* 2004; 129: S59-S61.
- [84] Stone P, Prigozen J, Hofeldt M, Hass S, DeLuca J, Flaherty S. Bolster versus negative pressure wound therapy for securing split-thickness skin grafts in trauma patients. *Wounds A Compendium of Clinical Research and Practice.* 2004; 16: 219-223.
- [85] Tang ATM. Vacuum-assisted suction drainage of sternotomy infection: A new paradigm? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 23: 649-650.
- [86] Curtin F, Altman DG, Elbourne D. Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. I: Continuous outcomes. *Stat Med.* 2002; 21: 2131-2144.
- [87] Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol.* 2002; 31: 140-149.
- [88] Doss M. Reply to Tang. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 23: 650.
- [89] Mayer ED. Versorgungssituation von Patienten mit chronischen Wunden (Gutachten im Auftrag des AOK-Bundesverbandes) 07.11.2005. Lahr (Schwarzwald): Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDK) Baden-Württemberg; 2005.
- [90] Timmers MS, Le CS, Banwell P, Jukema GN. The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion. *Ann Plast Surg.* 2005; 55: 665-671.
- [91] Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, Kinzl L. Vakuumversiegelung zur Behandlung des Weichteilschadens bei offenen Frakturen. [Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures]. *Unfallchirurg.* 1993; 96: 488-492.
- [92] Health technology assessment for medical devices in Europe. What has to be considered. Position Paper. Brussels, Belgium: The European Medical Technology Industry Association (Eucomed); 2001.
<http://www.eucomed.be/docs/HTA%20Position%20Paper%20-%20Final.pdf> (Zugriff am 23.02.2006).
- [93] Die Vakuumtherapie. Grundlagen, Indikationen, Fallbeispiele, praktische Tipps. Willy C, editor. Die Vakuumtherapie. Grundlagen, Indikationen, Fallbeispiele, praktische Tipps. Altusried-Krugzell: Kösel; 2005.
- [94] Schwien T, Gilbert J, Lang C. Pressure ulcer prevalence and the role of negative pressure wound therapy in home health quality outcomes. *Ostomy Wound Manage.* 2005; 51: 47-60.

- [95] Sjögren J, Gustafsson R, Nilsson J, Malmsjö M, Ingemansson R. Clinical outcome after poststernotomy mediastinitis: vacuum-assisted closure versus conventional treatment. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 2049-2055.
- [96] Fuchs U, Zittermann A, Stuetgen B, Groening A, Minami K, Koerfer R. Clinical outcome of patients with deep sternal wound infection managed by vacuum-assisted closure compared to conventional therapy with open packing: a retrospective analysis. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 526-531.
- [97] Song DH, Wu LC, Lohman RF, Gottlieb LJ, Franczyk M. Vacuum assisted closure for the treatment of sternal wounds: the bridge between debridement and definitive closure. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 111: 92-97.
- [98] Catarino PA, Chamberlain MH, Wright NC, Black E, Campbell K, Robson D, Pillai RG. High-pressure suction drainage via a polyurethane foam in the management of poststernotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70: 1891-1895.
- [99] Miller PR, Thompson JT, Faler BJ, Meredith JW, Chang MC. Late fascial closure in lieu of ventral hernia: the next step in open abdomen management. *J Trauma.* 2002; 53: 843-849.
- [100] Miller PR, Meredith JW, Johnson JC, Chang MC. Prospective evaluation of vacuum-assisted fascial closure after open abdomen: planned ventral hernia rate is substantially reduced. *Ann Surg.* 2004; 239: 608-614.
- [101] Lange S. Die Rolle randomisierter kontrollierter Studien bei der medizinischen Bewertung von Routineverfahren. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2006; im Druck.
- [102] Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M. Levels of evidence and grades of recommendation. Oxford, UK: Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM); 2001. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp (Zugriff am 23.02.2006).
- [103] Knaebel H, Seiler C, Rothmund M, Neugebauer E, Büchler M. Klinische Studien im Aufwind. Erstes nationales Treffen zur Gründung des Studienzentrums der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (SDGC). *CHAZ.* 2004; 5: 121-125.
- [104] Rexer M, Ditterich D, Rupprecht H. Vakuumtherapie in der Bauchchirurgie - Über Grenzerfahrungen und Indikationsstellung. [V.A.C.-therapy in abdominal surgery - experiences, limits and indications]. *Zentralbl Chir.* 2004; 129 Suppl 1: 27-32.
- [105] Halama D, Hemprich A, Frerich B. Intraorale Vakuumtherapie zur Behandlung einer ausgedehnten Zyste des Unterkieferknochens. [Intraoral application of vacuum-assisted closure in the treatment of an extended mandibular keratocyst]. *Zentralbl Chir.* 2004; 129 Suppl 1: S53-S56.
- [106] Nouraei SA, Hodgson EL, Malata CM. Cervicofacial necrotising fasciitis: management with neck dissection and topical negative pressure. *J Wound Care.* 2003; 12: 147-149.

- [107] Schintler M, Maier A, Matzi V, Smolle-Juttner FM. Vacuum assisted closure system in the management of cervical anastomotic leakage after gastric pull-up. *Interactive Cardiovascular & Thoracic Surgery*. 2004; 3: 92-94.
- [108] Weinfeld AB, Kelley P, Yuksel E, Tiwari P, Hsu P, Choo J, Hollier LH. Circumferential negative-pressure dressing (VAC) to bolster skin grafts in the reconstruction of the penile shaft and scrotum. *Ann Plast Surg*. 2005; 54: 178-183.
- [109] Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Castelnuovo E, Payne L. Do the findings of case series studies vary significantly according to methodological characteristics? *Health Technol Assess*. 2005; 9: 1-146.

11 Anhang

Anhang A1 Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien (geordnet nach Ausschlussgründen)

Nicht parallel vergleichende Kohortenstudie oder Fall-Kontroll-Studie

Catarino PA, Chamberlain MH, Wright NC, Black E, Campbell K, Robson D, Pillai RG. High-pressure suction drainage via a polyurethane foam in the management of poststernotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70: 1891-1895.

Fuchs U, Zittermann A, Stuetzgen B, Groening A, Minami K, Koerfer R. Clinical outcome of patients with deep sternal wound infection managed by vacuum-assisted closure compared to conventional therapy with open packing: a retrospective analysis. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 526-531.

Labler L, Keel M, Trentz O. Vacuum-assisted closure (V.A.C.) for temporary coverage of soft-tissue injury in type III open fracture of lower extremities. *European Journal of Trauma.* 2004; 30: 305-312.

Olivier LC, Assenmacher S, Schmidt G, Nast-Kolb D. Erste Ergebnisse der frühen Anwendung des V.A.C.-Systems bei einer offenen kontinuierlichen Saugung schwerer Handinfektionen. [V.A.C. for treatment of severe hand infection by open suction]. *ZfW.* 2000; 5: 7-8.

Philbeck TJ, Whittington KT, Millsap MH, Briones RB, Wight DG, Schroeder WJ. The clinical and cost effectiveness of externally applied negative pressure wound therapy in the treatment of wounds in home healthcare Medicare patients. *Ostomy Wound Manage.* 1999; 45: 41-50.

Shilt JS, Yoder JS, Manuck TA, Jacks L, Rushing J, Smith BP. Role of vacuum-assisted closure in the treatment of pediatric lawn mower injuries. *J Pediatr Orthop.* 2004; 24: 482-487.

Song DH, Wu LC, Lohman RF, Gottlieb LJ, Franczyk M. Vacuum assisted closure for the treatment of sternal wounds: the bridge between debridement and definitive closure. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 111: 92-97.

Sun S, Yao Y, Li Y, Huang X, Ma X, Jiang Y. Mechanism and curative effect of vacuum sealing technique in treatment of wide chronic ulcer in the lower limbs in 24 cases. *Zhongguo Linchuang Kangfu.* 2003; 7: 577-578.

Yao YZ, Huang XK, Ma XL. [Treatment of traumatic soft tissue defect by vacuum sealing]. *Chung-Kuo Hsiu Fu Chung Chien Wai Ko Tsa Chih.* 2002; 16: 388-390.

Fallserie, Fallbericht und andere nicht vergleichende Studie

Synergistic wound healing: utilizing today's technology to heal chronic wounds. *Hyperbaric Medicine Today.* 2000; 4.

Wound wonder. *Middle East Medical.* 2003; Seiten 61-65.

Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg.* 1997; 38: 563-577.

Armstrong DG, Lavery LA, Abu-Rumman P, Espensen EH, Vazquez JR, Nixon BP, Boulton AJ. Outcomes of subatmospheric pressure dressing therapy on wounds of the diabetic foot. *Ostomy Wound Manage.* 2002; 48: 64-68.

Barker DE, Kaufman HJ, Smith LA, Ciraulo DL, Richart CL, Burns RP. Vacuum pack technique of temporary abdominal closure: a 7-year experience with 112 patients. *J Trauma.* 2000; 48: 201-206.

Bauer P, Schmidt G, Partecke BD. Möglichkeiten der Vorbehandlung von infizierten Hautweichteildefekten durch Vakuumversiegelung mit PVA-Schaumstoff. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 1998; 30: 20-23.

- Baxandall T. Tissue viability. Healing cavity wounds with negative pressure. *Nurs Stand.* 1996; 11: 49-51.
- Becker R, Balta D, Siedek M. Definitive Versorgung therapieresistenter superinfizierter chronischer Ulcera cruris durch Anwendung der Vakuumversiegelung und endoskopischer Perforansligatur mit Fasziotomie. *ZfW.* 2000; 5: 45-47.
- Bettschart V, Vallet C, Majno P, Mentha G, Morel P, Gillet M, Mosimann F. Laparostomy with vacuum dressing after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2002; 34: 777-778.
- Bourree M, Kozianka J. Die Vakuumokklusionstherapie im multinodalen Therapiekonzept großer Weichteildefekte. [Occlusion therapy of v.a.C. in multimodal concepts of soft tissue defects]. *Zentralbl Chir.* 2004; 129: S42-S45.
- Breinig J. Anwendung des KCI-V.A.C.-Therapie-Systems bei Dekubituspatienten zur Verkürzung der präoperativen Behandlungsdauer vor plastischer Deckung. [Application of the KCI-V.A.C. therapy system in decubitus ulcer patients for reduction of preoperative treatment time before plastic closure]. *ZfW.* 2000; 5: 53-54.
- Brentzel S. Treatment of a complex post-surgical wound using Vacuum Assisted Closure. Knoxville, Tennessee, USA: Baptist Hospital of East Tennessee; 1998.
- Burton L. Nonhealing foot ulcer. *Ostomy Wound Manage.* 1999; 45: 20-21.
- Caniano DA, Ruth B, Teich S. Wound management with vacuum-assisted closure: Experience in 51 pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 2005; 40: 128-132.
- Cedidi C, Berger A, Ingianni G. The two-stage concept with temporary subcutaneous implantation of vacuum sealing system: an alternative surgical approach in infected partial abdominal defects after laparotomy or abdominaloplasty. *Eur J Med Res.* 2002; 7: 399-493.
- Chesher E. Use of vacuum assisted closure in the community. ACT Community Healthcare Program in Australia. Primary Intention. 1998; 6: 12-15.
- Cozart RF, Atchison JR, Lett ED, Fabian TS, Brzezienski MA, Breazeale EE. The use of controlled subatmospheric pressure to promote wound healing in preparation for split-thickness skin grafting in a fourth degree burn. *Tenn Med.* 1999; 92: 382-384.
- Cro C, George KJ, Donnelly J, Irwin ST, Gardiner KR. Vacuum assisted closure system in the management of enterocutaneous fistulae. *Postgrad Med J.* 2002; 78: 364-365.
- de la Torre JI, Martin SA, Oberheuer AM, Vasconez LO. Healing a wound with an exposed Herrington rod: a case study. *Ostomy Wound Manage.* 2002; 48: 18-19.
- de Lange MY, Schasfoort RA, Obdeijn MC, van der Werff JFA, Nicolai JPA. Vacuum-assisted closure: indications and clinical experience. *Eur J Plast Surg.* 2000; 23: 178-182.
- DeFranzo AJ, Marks MW, Argenta LC, Genecov DG. Vacuum-assisted closure for the treatment of degloving injuries. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 104: 2145-2148.
- Demaria R, Giovannini UM, Teot L, Chaptal PA. Using VAC to treat a vascular bypass site infection. *J Wound Care.* 2001; 10: 12-13.
- Dill-Müller D, Nuber V, Wagner A, Tilgen W. Maligne Tumoren der Haut - Einsatz der Mini-V.A.C.-Therapie bei sekundärem Wundverschluss. [Malignant tumors of the skin - the use of Mini-V.A.C. treatment in secondary wound closure]. *ZfW.* 2000; 5: 25-26.
- Dill-Müller D, Nuber V, Rass K, Tilgen W. Ulcus cruris venosum - Mini-V.A.C.-Therapie als aussichtsreiche Therapieoption. [Chronic venous leg ulcer - the Mini-V.A.C. treatment is a promising therapeutic option]. *ZfW.* 2000; 5: 51-52.
- Domkowski PW, Smith ML, Gonyon DL J, Drye C, Wooten MK, Levin LS, Wolfe WG. Evaluation of vacuum-assisted closure in the treatment of poststernotomy mediastinitis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 386-390.
- Duxbury MS, Finlay IG, Butcher M, Lambert AW. Use of a vacuum assisted closure device in pilonidal disease. *J Wound Care.* 2003; 12: 355
- Erdmann D, Drye C, Heller L, Wong MS, Levin SL. Abdominal wall defect and enterocutaneous fistula treatment with the Vacuum-Assisted Closure (V.A.C.) system. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108: 2066-2068.

- Felmerer G, Allert S, Hierner R, Berger A. Die Vakuum-Versiegelung von Problemwunden zur Vorbereitung vor plastisch-chirurgischer Defektdeckung. [Vacuum assisted wound closure before plastic surgery procedures]. *ZfW*. 2000; 5: 62-63.
- Ferbert T, Kuhfuss I, Ziegler UE. Behandlung ausgedehnter Weichteildefekte an Hand und Unterarm mittels Vakuum assistiertem Wundverschluss. [Treatment of soft tissue defects on hand and forearm with vacuum assisted closure]. *Zentralbl Chir*. 2004; 129: S57-S58.
- Fette A, Rose C, Helmig FJ. Simultane Anwendung von Vakuumversiegelung (V.A.C.) und Derminersatz (Integra) in der kinderchirurgischen Behandlung einer schweren Verbrennung. [Simultaneous application of vacuum assisted closure (V.A.C.) and dermal regeneration template (Integra) for paediatric surgical burn treatment]. *ZfW*. 2003; 8: 180-184.
- Fleck T, Moidl R, Giovanoli P, Wolner E, Grabenwoger M. Frühzeitiger Einsatz des V.A.C.-Systems bei sternalen Wundinfektionen verhindert die Ausbreitung der Infektion auf das Mediastinum und reduziert die Notwendigkeit plastisch chirurgischer Eingriffe. [Early treatment of sternal wound infections with vacuum assisted closure therapy reduces involvement of the mediastinum and further diminishes the need of plastic reconstructive surgery]. *Zentralbl Chir*. 2004; 129: S35-S37.
- Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, Kinzl L. Vakuumversiegelung zur Behandlung des Weichteilschadens bei offenen Frakturen. [Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures]. *Unfallchirurg*. 1993; 96: 488-492.
- Fleischmann W, Lang E, Russ M. Infektbehandlung durch Vakuumversiegelung. [Treatment of infection by vacuum sealing]. *Unfallchirurg*. 1997; 100: 301-304.
- Fleischmann W, Becker U, Bischoff M, Hoekstra H. Vacuum sealing: indications, technique and results. *Eur J Orthop Surg Trauma*. 1995; 5: 37-40.
- Fleischmann W. Vakuumversiegelung zur Behandlung von Problemwunden. *Hartmann Wundforum*. 1994; 4-6.
- Fleischmann W, Becker U, Lang E. Vakuumversiegelung zur Behandlung des traumatischen Weichteilschadens am Oberschenkel. *Osteo Int*. 1995; 2: 84-88.
- Gerber-Haughton R, Hain, Pellio, Strohm, Thiemann, Fedder. VAC-Therapie bei gasbildenden Anaerobiern. [The use of V.A.C. in gas producing anaerobic infections]. *ZfW*. 2000; 5: 60-61.
- Halter G, Kapfer X, Liewald F, Bischoff M. Vacuum-sealed mesh graft transplantation in chronic cutaneous ulcers of the lower leg. *Vasa*. 2003; 32: 155-158.
- Horch RE, Andree C, Walgenbach KJ, Voigt M, Stark GB. Der Einsatz der Vakuumversiegelung zur Deckung großflächiger Weichteildefekte und Fixierung von Spalthauttransplantaten. [Vacuum assisted closure for coverage of extensive soft tissue defects and skin graft fixation]. *ZfW*. 2000; 5: 17-19.
- Hutchinson L. Vacuum-assisted closure: A method of facilitating wound healing. *J World Council Enterost Ther*. 1999; 19: 17-21.
- Isago T, Nozaki M, Kikuchi Y, Honda T, Nakazawa H. Negative-pressure dressings in the treatment of pressure ulcers. *J Dermatol*. 2003; 30: 299-305.
- Karl T. Ergebnisse der V.A.C.-Therapie in der Gefäßchirurgie. [Results of V.A.C. therapy in vascular surgery]. *Vasomed*. 2004; 16: 172-176.
- Kirby JP, Fantus RJ, Ward S, Sanchez O, Walker E, Mellett MM, Maltz SB, Lerner TT. Novel uses of a negative-pressure wound care system. *J Trauma*. 2002; 53: 117-121.
- Kleinert H, Ludwig A, Knizia C. Vakuumversiegelung bei Problemwunden der Extremitäten - Chancen und Grenzen. [Vacuum assisted wound closure in complicated limb wounds - Chances and limits]. *ZfW*. 2000; 5: 38-40.
- Kopp J, Bach A, Loos B, Polykandriotis E, Kneser U, Seyhan H, Ohnolz J, Horch RE. Der Einsatz der Vakuumtherapie bei der Defektdeckung an der oberen Extremität mit freien mikrochirurgischen arterialisierten venösen Lappen. [Use of vacuum therapy during defect coverage of the upper extremity with microsurgically grafted arterialized venous flaps]. *Zentralbl Chir*. 2004; 129: S82-S84.
- Krasner DL. Managing wound pain in patients with vacuum-assisted closure devices. *Ostomy Wound Manage*. 2002; 48: 38-43.

- Labler L, Oehy K. Vakuumversiegelung bei Problemwunden. [Vacuum sealing of problem wounds]. *Swiss Surg*. 2002; 8: 266-272.
- Lang E, Bauer G, Becker U, Losel S. Vacuum sealing technique for severe soft tissue trauma of the ankle and foot. *Foot & Ankle Surgery*. 1999; 5: 9-14.
- Lee SS, Lin SD, Chen HM, Lin TM, Yang CC, Lai CS, Chen YF, Chiu CC. Management of intractable sternal wound infections with topical negative pressure dressing. *J Card Surg*. 2005; 20: 218-222.
- Loree S, Domp Martin A, Penven K, Harel D, Leroy D. Is Vacuum Assisted Closure a valid technique for debriding chronic leg ulcers? *J Wound Care*. 2004; 13: 249-252.
- Luckraz H, Murphy F, Bryant S, Charman SC, Ritchie AJ. Vacuum-assisted closure as a treatment modality for infections after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125: 301-305.
- Maiwald G, Horster S, Baumeister RGH. Infektconditionierung der chronischen Sternumosteomyelitis durch Vakuumversiegelung nach kardiochirurgischem Primäreingriff. [Wound conditioning of chronic sternal osteomyelitis by vacuum assisted closure]. *ZfW*. 2000; 5: 34-37.
- Mehbod AA, Ogilvie JW, Pinto MR, Schwender JD, Transfeldt EE, Wood KB, Le Huec JC, Dressel T. Postoperative deep wound infections in adults after spinal fusion: Management with vacuum-assisted wound closure. *J Spinal Disord Tech*. 2005; 18: 14-17.
- Miller PR, Thompson JT, Faler BJ, Meredith JW, Chang MC. Late fascial closure in lieu of ventral hernia: the next step in open abdomen management. *J Trauma*. 2002; 53: 843-849.
- Miller PR, Meredith JW, Johnson JC, Chang MC. Prospective evaluation of vacuum-assisted fascial closure after open abdomen: planned ventral hernia rate is substantially reduced. *Ann Surg*. 2004; 239: 608-614.
- Molnar JA, DeFranzo AJ, Hadaegh A, Morykwas MJ, Shen P, Argenta LC. Acceleration of integra incorporation in complex tissue defects with subatmospheric pressure. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 113: 1339-1346.
- Mullner T, Kutscha-Lissberg F, Kwasny O, Vecsei V. Die Vakuumversiegelung nach infizierter Osteosynthese mit begleitendem Hautweichteildefekt. [Vacuum sealing technique after infected osteosynthesis with accompanied tissue defect]. *Acta Chirurgica Austriaca*. 1997; 29: 111-112.
- Mullner T, Mrkonjic L, Kwasny O, Vecsei V. The use of negative pressure to promote the healing of tissue defects: a clinical trial using the vacuum sealing technique. *Br J Plast Surg*. 1997; 50: 194-199.
- Nienhuijs SW, Manupassa R, Strobbe LJ, Rosman C. Can topical negative pressure be used to control complex enterocutaneous fistulae? *J Wound Care*. 2003; 12: 343-345.
- Nitschmann K, Chrostek J, Hupp T. Wundbehandlung im Wandel der Zeit - V.A.C.(R)-Therapie in der Gefaesschirurgie. [Wound treatment throughout time]. *Zentralbl Chir*. 2004; 129: S71-S73.
- O'Connor J, Kells A, Henry S, Scalea T. Vacuum-assisted closure for the treatment of complex chest wounds. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79: 1196-1200.
- Othman T, Friese G, Gierth T, Ziegler G, Scherbaum W. Die Anwendung der Vakuumpumpentherapie (V.A.C.-System) beim Diabetischen Fußsyndrom. [The treatment of heel pressure ulcer with the vacuum therapy (V.A.C. system)]. *Zentralbl Chir*. 2004; 129: S116-S118.
- Ottomann C, Schonborn A, Hartmann B. Komplikationsmanagement mittels V.A.C.-Therapie bei phlegmonösen Bauchdeckeninfektionen nach Abdominoplastik. [Management with v.a.C. in phlegmonous tissue defects of the abdominal wall after abdominoplasty]. *Zentralbl Chir*. 2004; 129: S85-S88.
- Panfil EM, Borger M. Akzeptanz der V.A.C.-Therapie im Home Care Bereich (Studienbericht zur klinischen Erfahrung von Anwendern der VAC-Therapie im außerklinischen Bereich). Frankfurt am Main: Hessisches Institut für Pflegeforschung; 2003.
- Riechers G. V.A.C.-Therapie beim Abdomen apertum. Pflegerische Aspekte. [The importance of the vacuum sealing in the treatment in necrotising fasciitis]. *ZfW*. 2000; 5: 64-66.
- Rosser CJ, Morykwas MJ, Argenta LC, Bare RL. A new technique to manage perineal wounds. *Infect Urol*. 2000; 13: 45-55.

- Scheufler O, Peek A, Kania NM, Exner K. Beschleunigter Wundverschluss mit der VAC-Therapie nach akuter Ischämie und Kompartmentsyndrom am Unterschenkel. [Vacuum assisted wound closure after acute ischemia and compartment syndrome of the lower limb]. *ZfW*. 2000; 5: 32-33.
- Schipper J, Ridder GJ, Maier W, Kopp J, Bach AD, Horch RE. Präfabrikation dreidimensionaler Lappenkonstrukte mittels Vakuumtherapie. *ZfW*. 2003; 8: 93-99.
- Schneider AM, Morykwas MJ, Argenta LC. A new and reliable method of securing skin grafts to the difficult recipient bed. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 102: 1195-1198.
- Seip GU, Berger T, Thiele H. Die Vakuumtherapie bei chronischen Ulcera cruris vor und nach Mesh Graft Plastik. [The V.A.C. therapy in wound management of chronic ulcers of the lower limb before and after mesh graft]. *ZfW*. 2000; 5: 23-24.
- Skillman J, Kirkpatrick N, Coombes A, Coghlan B, Waterhouse N, Joshi N, Kelly M. Vacuum Assisted Closure (VAC) dressing for skin graft application following exenteration of the orbit. *Orbit*. 2003; 22: 63-65.
- Sposato G, Molea G, Di CG, Scioli M, La R, Ziccardi P. Ambulant vacuum-assisted closure of skin-graft dressing in the lower limbs using a portable mini-VAC device. *Br J Plast Surg*. 2001; 54: 235-237.
- Stocker HJ, Chilov B. Der Einsatz des V.A.C. Systems in der Therapie von problematischen Wunden. [Use of the V.A.C. system in the treatment of complicated wounds]. *ZfW*. 2000; 5: 20-22.
- Stucker M, Herde M, Hoffmann K, Altmeyer P. Vacuum sealing technique in therapy of open venous ulcer. *Phlebologie*. 1998; 27: 206-209.
- Tachi M, Hirabayashi S. Adjuvant therapy for pressure ulcer management. *Japanese Journal of Plastic & Reconstructive Surgery*. 2003; 46: 477-483.
- Vuerstaek JDD, Veraart JC, Wuite J, van der Kley AMJ, Neumann HAM. Un nouveau concept de cicatrisation active des ulcères rebelles veineux ou mixtes: le Vacuum Assisted Closure. Trois ans d'expérience clinique. *Phlebologie*. [A new concept in active healing of mixed or resistant venous ulcers: Vacuum assisted closure. A 3 year experience]. 2002; 55: 15-19.
- Walgenbach KJ, Riabikhin AW, Bannasch H, Galla T, Bach A, Andree C, Voigt M, Stark GB, Horch RE. Die Vakuumversiegelung in der Behandlung chronischer Wunden. [Vacuum sealing in the treatment of chronic wounds]. *ZfW*. 2000; 5: 6-8.
- Wassel P. Vakuumversiegelung. Modernes Wundmanagement zur Konditionierung und Rekonstruktion von Weichteilschäden. *ZfW*. 1999; 4: 5-7.
- Weinberg Group Inc T. Technology Assessment of the V.A.C. for In-home Treatment of Chronic Wounds. Washington, District of Columbia, USA: The Weinberg Group Inc; 1999.
- Whelan C, Stewart J, Schwartz BF. Mechanics of wound healing and importance of vacuum-assisted closure in urology. *J Urol*. 2005; 173: 1463-1470.
- Wu SH, Zecha PJ, Feitz R, Hovius SER. Vacuum therapy as an intermediate phase in wound closure: a clinical experience. *Eur J Plast Surg*. 2000; 23: 174-177.
- Ziegler UE, Schmidt K, Breithaupt B, Menig R, Debus ES, Thiede A. Ambulante Wundbehandlung durch Vakuumversiegelung. [Ambulant treatment of wounds by vacuum sealing]. *Zentralbl Chir*. 2000; 125: 87-89.
- Zuckermann-Becker H, Müller JM. Vakuumversiegelung bei Problemwunden in der Abdominalchirurgie. [Vacuum assisted wound closure in complicated wounds in abdominal surgery]. *ZfW*. 2000; 5: 11-12.

Konferenzbericht, Meinung, narrative Übersicht, Leitlinie, Leserbrief, Grundlagenforschung

Firmenprospekt V.A.C. Freedom. Das mobile und effektive Wundbehandlungssystem. San Antonio, Texas, USA: Kinetic Concepts Inc; 2004.

KCI says wound closure device will save money, promote healing process. *Health Ind Today*; 1995. http://www.findarticles.com/p/articles/mi_m3498/is_n9_v58/ai_18133684 (Zugriff am 27.09.2005).

- Mit Kombinationstherapie heilen Wunden doppelt schnell. *Ärzte Zeitung*; 2001.
<http://www.aerztezeitung.de/docs/2001/12/12/225a1901.asp?cat=> (Zugriff am 27.09.2005).
- Mit Unterdruck gegen chronische Wunden. *Ärztliche Allgemeine*. 2001; 18.
- Mit Unterdruck Wunden schneller heilen. *Hausarzt*. 2002; 74.
- Mit Vakuum gegen chronische Wunden. *Ärzte Zeitung*; 2002.
- V.A.C. Home Care Data Analysis. San Antonio, Texas, USA: Kinetic Concepts Inc; 2003.
- V.A.C. Therapie jetzt von der IKK empfohlen. *Med Tribune* 37; 2002.
- V.A.C. überzeugt Experten. *Klinische Bewertung der V.A.C.-Therapie im stationären und ambulanten Bereich. Gesundheitsprofi*. 2003; 6: 36-37.
- Vacuum device can speed wound healing. 1997.
- Vacuum tackles chronic wounds. *663 Clinica*; 1995.
http://www.kciresearch.com/studies/Clinical_studies_Articles.asp?id=10 (Zugriff am 27.09.2005).
- Vakuumverschluss lässt chronische Wunden heilen. *Ärzte Zeitung*; 2003.
- Vakuumversiegelung kann die Haut retten. Therapie für Patienten mit schweren Brandverletzungen vermindert Ödeme und verbessert den Blutfluss. *Ärzte Zeitung*; 2001.
- Watch out for these VAC complications. *Wound Care*; 1997.
- Wound closure therapy cuts healing time. Amsterdam: Elsevier BV; 1995.
http://www.kciresearch.com/studies/Clinical_studies_Articles.asp?id=10 (Zugriff am 27.09.2005).
- Agarwala S, Mulay S. Use of mini-vacuum drains in small surgical wounds. *Plast Reconstr Surg*. 1998; 101: 1421-1422.
- Argenta LC. Editorial response. *Ann Plast Surg*. 2000; 45: 335-336.
- Azad S, Nishikawa H. Topical negative pressure may help chronic wound healing. *BMJ*. 2002; 324: 1100.
- Bader R. Modernes Wundmanagement ist nicht schwer. *Chronische Wunde*; 2002.
- Baer W, Lerch K, Ziegler UE, Schaller P, Martin R. Die Vakuumversiegelung - Eine Therapieoption bei Problemwunden. [Vacuum treatment - A therapeutic option in problem wounds]. *ZfW*. 2003; 8: 123-133.
- Banwell P, Holten I, Martin DL. Negative pressure therapy: clinical applications and experience with 200 cases. *Wound Repair Regen*. 1998; 6: Abstract A460.
- Banwell P. Novel perspectives in wound care: Topical negative pressure therapy. *European Tissue Repair Society Bulletin*. 2002; 9: 49-50.
- Banwell P, Withey S, Holten I. The use of negative pressure to promote healing. *Br J Plast Surg*. 1998; 51: 79.
- Banwell PE. Skin graft fixation. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 36: 480-481.
- Banwell PE. Topical negative pressure therapy in wound care. *J Wound Care*. 1999; 8: 79-84.
- Banwell PE, Teot L. Topical negative pressure (TNP): the evolution of a novel wound therapy. *J Wound Care*. 2003; 12: 22-28.
- Banwell PE, Evison D, Whitworth IM. Vacuum therapy in degloving injuries of the foot: technical refinements. *Br J Plast Surg*. 2002; 55: 264-266.
- Baxter H, Ballard K. Vacuum-assisted closure. *Nurs Times*. 2001; 97: 51-52.
- Brown AS. The Vac-Pac. *Plast Reconstr Surg*. 1988; 81: 301-302.
- Cooper SM, Young E. Topical negative pressure in the treatment of pressure ulcers. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 280.
- Cooper SM, Young E. Topical negative pressure. *Int J Dermatol*. 2000; 39: 896-898.
- Edwards AR. Vacuum device closes gap in wound care. *BioMechanics*. 2001; 8: 27-34.

- Einsiedel T, Bischoff M, Kolodziej S, Vogel M, Kinzl L, Schmelz A. Revascularisation, control of infection and reconstruction - Current aspects for the treatment of wounds: An overview. *Klinikarzt*. 2004; 33: 239-245.
- Fleischmann W, Russ MK, Moch D. Chirurgische Wundbehandlung. [Surgical wound treatment]. *Chirurg*. 1998; 69: W222-W232.
- Fleischmann W. Die Vakuumversiegelung. Neue Technik für alte Probleme. *ZfW*. 1996; 6.
- Fleischmann W, Russ M. Die Vakuumversiegelungstechnik bei chronischen Wunden. *Klinikarzt*. 1996; 25: 188-190.
- Fleischmann W, Russ M, Kinzl L. Die Vakuumversiegelungstechnik bei chronischen Wunden. *OP -Journal*. 1996; 55-57.
- Fleischmann W, Becker U, Bischoff M, Hoekstra H. Indication and operative technique in vacuum sealing. *J Bone and Joint Surg*. 1994; 98: 76-B Suppl 2&3.
- Fleischmann W. Vakuumversiegelung. Wirkungsweise, Indikationen, Ergebnisse und Gefahren. *MedReport*. 2003; 27: 14.
- Foo L-SS, Chua B-SY, Chia GT, Tan SB, Howe TS. Vacuum assisted closure vs moist gauze dressing in post-operative diabetic foot wounds: Early results from a randomised controlled trial (Abstract). Presented at the 2nd World Union of Wound Healing Societies Meeting, Paris, France, 8-13 July; 2004.
- Food and Drug Administration. V.A.C.; Letter October 10, 2003. Rockville, Maryland, USA: U.S. Food and Drug Administration; 2003.
- Froiland KG. Nursing interventions in oncology. Complex wound care: Use of negative pressure therapy for wound healing in an ovarian cancer patient. 2001.
http://www.kc11.com/clinicalevidence/Clinical_studies_Articles.asp?id=3 (Zugriff am 27.09.2004).
- Gebhard F, Becker U, Lang E, Fleischmann W. Infektprophylaxe und Behandlung des traumatischen Weichteilschadens mit Vakuumversiegelung. *Wehrmed Monatsschr*. 1995; 39: 177-180.
- Giovanni UM, Demaria RG, Otman S, Chaptal PA, Teot L. Treatment of poststernotomy wounds with negative pressure. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 109: 1747.
- Gray M, Peirce B. Is negative pressure wound therapy effective for the management of chronic wounds? Evidence-based report card: from the Center for Clinical Investigation. *J WOCN*. 2004; 31: 101-105.
- Greer SE, Longaker MT, Margiotta M. Preliminary results from a multicenter, randomized, controlled study of the use of subatmospheric pressure dressing for pressure ulcer healing. *Wound Repair Regen*. 1999; 7: Abstract A255.
- Greer SE. Whither subatmospheric pressure dressing? *Ann Plast Surg*. 2000; 45: 332-334.
- Grimm K, Geßlein M. Offenes Bein. Neue Maßstäbe für die Wundbehandlung. *Hausarzt*. 2003; 50-52.
- Gupta S, Cho T. A literature review of negative pressure wound therapy. *Ostomy Wound Manage*. 2004; 50: 2S-4S.
- Gupta SC. Sterilizing chronic wounds with negative pressure therapy: the role of antibiotic irrigation. Presented at the 11th Annual Meeting and Educational Symposium, Wound Healing Society 2001 (May 16-18). Albuquerque, New Mexico, USA. *Wound Repair Regen*. 2001; 9: Abstract 127.
- Hardcastle MR. Vacuum assisted closure therapy: the application of negative pressure in wound healing. Primary Intention. 1998; 6: 5-10.
- Harlan JW. Treatment of open sternal wounds with the vacuum-assisted closure system: a safe, reliable method. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 109: 710-712.
- Heinze J. Spart Kosten und Zeit: die V.A.C. Therapie. *Ambulante Chirurgie*. 2003; 7: 36.
- Horch RE. Grundlagen und Ergebnisse der Vakuumtherapie (V.A.C.) in der rekonstruktiven Chirurgie. [Basics foundation and results of the vacuum therapy in the reconstructive surgery]. *Zentralbl Chir*. 2004; 129: S2-S5.
- Horch RE, Bach AD, Loos B, Schipper J, Kopp J. Prefabrication of threedimensional newly generated compound flaps in plastic surgery with the use of V.A.C. *Eur Surg*. 2003; 35: 18-20.

Horch RE, Bach A, Loos B, Kopp J. Sicherheitsaspekte und Indikationen der V.A.C.-Therapie in der plastischen Chirurgie. *Eur Surg.* 2003; 35: 5-7.

Horch RE. Ulcus cruris. Chirurgische Verfahrenswahl, Debridement, Shaving, Fasziektomie, Transplantation. *MedReport.* 2003; 27: 8.

Huss S. Prozessorgesteuerte Wunddrainage. *DERMAforum;* 2003.

Husted DS, Grauer JN, Hilibrand AS. The use of wound vacuums in the management of postoperative wound infections. *Seminars in Spine Surgery.* 2004; 16: 182-187.

Hutchinson L, Cuttino C. Four new treatments for chronic wounds save time and money. *Advance for Nurses.* 1999; 1: 21-22.

Kleinert H. Vakuum verhindert Sekretstau in der Wunde. *Chronische Wunde.* 2002; 30.

Kochanek U. Schreiben vom 11.10.2002 an Herrn Prof. Nord. Essen: Bundesverband Ambulante Dienste; 2002.

Masters J. Reliable, inexpensive and simple suction dressings. *Br J Plast Surg.* 1998; 51: 267.

Medicare. Negative pressure wound therapy pumps. Local Medical Review Policy. Original Policy Effective Date 2000-10-01. Baltimore, Maryland, USA: Centers for Medicare & Medicaid Services; 2000.
http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewlmp.asp?lmp_id=5008&lmp_version=8&basket=lmp%3A5008%3A8%3ANegative+Pressure+Wound+Therapy+Pumps%3ADMERC%3APalmetto+GBA+%2800885%29%3A (Zugriff am 27.09.2005).

Mendez-Eastman S. Determining the appropriateness of negative pressure wound therapy for pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage.* 2004; 50: 13-16.

Mendez-Eastman S. New treatment for an old problem: negative-pressure wound therapy. *Nursing.* 2002; 32: 58-63.

Mentzel M, Fleischmann W, Kinzl L. Versorgungsstrategie bei traumatischen Defektwunden. *Klinikerzt.* 1997; 27: 138-141.

Moch D, Russ M, Fleischmann W. Kausale Therapie der chronischen Wunde. *Klinikerzt.* 1998; 27: 126-130.

Molnar JA, Heimbach DM, Tredgett EE, Mazingo DW. Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Trial Applying Subatmospheric Pressure to Acute Hand Burns: An Interim Report (Abstract D008). Presented at the 2nd World Union of Wound Healing Societies Meeting, Paris, France, 8-13 July; 2004.

Nord D. Bedeutung der V.A.C.-Therapie im stationären und ambulanten Bereich - Klinische Bewertung aus der Sicht von Experten. Heidelberg, 2002. Konstanz: Dietrich Nord; 2002.

Ovington LG. 1, 2, 3, s-t-r-e-t-c-h; vacuum enhances wound closure. *Adv Wound Care.* 1999; 125-127.

Patel CT, Kinsey GC, Koperski-Moen KJ, Bungum LD. Vacuum-assisted wound closure. *Am J Nurs.* 2000; 100: 45-48.

Petrie N, Potter M, Banwell P. The management of lower extremity wounds using topical negative pressure. *Int J Low Extrem Wounds.* 2003; 2: 198-206.

Pfadenhauer A, Rösken F, Deiler S, Mutschler W, Stock W. Vakuumversiegelung zur Konditionierung kritischer Wunden vor plastisch-chirurgischer Deckung. [Vacuum-assisted closure to prepare critical wounds for surgical closure]. *ZfW.* 2000; 5: 13-14.

Pfänder J. DRG und KCI - eine ideale Synergie. *ZfW.* 2003; 8: 62-63.

Pignatti M, Bruti M, Rigotti G. Mobile-VAC for the treatment of lower limb ulcers. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108: 1837-1838.

Russ M, Fleischmann W, Moch D. Postoperative traumatologische Wundheilungsstörungen - Möglichkeiten der Therapie mit der Vakuumversiegelungstechnik. *Jahrbuch Chir.* 1999; 229-234.

Russ M, Fleischmann W, Moch D. Postoperative, traumatologische Wundheilungsstörungen - Möglichkeiten der Therapie mit der Vakuumversiegelungstechnik. *Praxis Journal.* 2002; 11-15.

Rutherford EJ. Management of the patient with an open abdomen: Techniques in temporary and definitive closure. *Current Problems in Surgery.* 2004; 41: 821-876.

- Saklani AP, Delicata RJ. Vacuum assisted closure system in the management of enterocutaneous fistula. *Postgrad Med J.* 2002; 78: 699.
- Sames CP. Sealing of wounds with vacuum drainage. *Br Med J.* 1977; 2: 1123.
- Sauter ER. Temporary closure of open abdominal wounds by the modified sandwich-vacuum pack technique. *Br J Surg.* 2003; 90: 1021-1022.
- Schintler MV, Spindel S, Schramayer G, Rappl T, Wittgruber G, Prandl EC, Hellbom B, Scharnagl E. Die Wertigkeit der vakuum-unterstützten Wundbehandlung beim geriatrischen und polymorbiden Patienten. *Vasomed.* 2003; 15: 92-98.
- Schmidt U, Krettek C. Die Vakuumtherapie. Wundbehandlungsmethode der Zukunft. *Unfallchirurg.* 2001; 104: 917-917.
- Schmitt J, Bertram M. Schreiben vom 20. Juni 2000 an den Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Befragung durch den Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, hier: "Unter-/Fehlversorgung im Bereich der Versorgung chronischer Wunden". *BVMed Bundesfachverbands Medizinprodukte Industrie e.V.*; 2000.
- Schübel C, Prestel R. Klinische Bewertung vom 05.07.2001. V.A.C. (Vacuum Assisted Closure) Therapie System. München: TÜV Product Service GmbH; 2001.
- Schwamborn M, Wassel P. Vakuumversiegelung (VVS). Möglichkeiten und Grenzen der ambulanten Behandlung. *ZfW.* 1997; 2: 10.
- Shaer WD. Inexpensive vacuum-assisted closure employing a conventional disposable closed-suction drainage system. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 107: 292-293.
- Sibbald RG, Mahoney J, Therapy Canadian Consensus Group VAC. A consensus report on the use of vacuum-assisted closure in chronic, difficult-to-heal wounds. *Ostomy Wound Manage.* 2003; 49: 52-66.
- Simmang CL. Intestinal fistulas. *Clinics in Colon & Rectal Surgery.* 2003; 16: 213-220.
- Smith N. The benefits of VAC therapy in the management of pressure ulcers. *Br J Nurs.* 2004; 13: 1359-1365.
- Soleimannian A. Bundesverband der IKK empfiehlt die Vakuumtherapie V.A.C. *Der niedergelassene Chirurg.* 2002; 6: 30-31.
- Stannard JP. Complex orthopaedic wounds: prevention and treatment with negative pressure wound therapy. *Adv Skin Wound Care.* 2004; 17 Suppl: 2-10.
- Stewart KJ, Wilson Y, Keating JF. Suction dressings are no substitute for flap cover in acute open fractures. *Br J Plast Surg.* 2001; 54: 652-653.
- Stremitzer S, Zeisel C, Holzenbein T, Sautner T, Wild T. Selected commentary to: 'Prospective evaluation of vacuum-assisted fascial closure after open abdomen: Planned ventral hernia rate is substantially reduced' (Miller PR, Meredith JW, Johnson JC, Chang MC, *Ann Surg* 239: 608-614, 2004). *European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca Supplement.* 2004; 36: 266-267.
- Sunog T. Closing time: vacuum-assisted closure helps wounds heal faster, cuts down on infection rates and improves patient outcomes. *Advances for Nurses.* 2003; 34.
- Tang ATM, Doss M. Vacuum-assisted suction drainage of sternotomy infection: A new paradigm? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 23: 649-650.
- Thoner B, Fleischmann W, Moch D. Wundbehandlung durch Vakuumversiegelung. *Krankenpfl J.* 1998; 36: 78-82.
- Todd J. V.A.C. Assessment. Schreiben vom 24. November; 1997.
- Valenta AL. Using the vacuum dressing alternative for difficult wounds. *Am J Nurs.* 1994; 94: 44-45.
- Voinchet V, Magalon G. Le vacuum assisted closure. La cicatrisation par pression d'air negative. [Vacuum assisted closure. Wound healing by negative pressure]. *Ann Chir Plast Esthet.* 1996; 41: 583-589.

Walgenbach KJ, Riabikhin AW, Andree C, Galla TJ, Schaefer DJ, Kopp J, Bannasch H, Voigt M, Horch RE, Stark GB. Induktion von Angiogenese durch Vakuumversiegelung. Klinische und histologische Untersuchungen. [Induction of angiogenesis following vacuum sealing]. *ZfW*. 2000; 13: 9-10.

Wallenfang K. Konzept für eine phasenadaptierte Wundbehandlung: Von A wie Alginat bis V wie Vakuumversiegelung. *Pflege Z*. 2002; 55: 401-405.

Webb LX, Schmidt U. Wundbehandlung mit der Vakuumtherapie. *Unfallchirurg*. 2001; 104: 918-926.

Wiederhumm M. Pflegerische Aspekte in der V.A.C.-Therapie. [Care aspects in v.a.C. therapy]. *Zentralbl Chir*. 2004; 129: S40-S41.

Willy C, Gerngross H. Der wissenschaftliche Hintergrund der Vakuumversiegelung - Eine Übersicht. [Scientific background of the vacuum closure - an abstract]. *Zentralbl Chir*. 2004; 129: S6.

Zamierowski DS. All foam sponges are not equal in vacuum dressings. *Br J Plast Surg*. 1999; 52: 79.

Ziegler UE, Schmidt K, Breithaupt B, Menig R, Debus ES, Thiede A. Erfahrungen in der ambulanten Wundbehandlung chronischer Wunden mit der Vakuumversiegelung. [Experience in the outpatient-treatment of chronic wounds by vacuum sealing]. *ZfW*. 2000; 5: 45-47.

Artikel zur Gesundheitsökonomie

Birchall L, Street L, Clift H. Developing a trust-wide centralised approach to the use of TNP. *J Wound Care*. 2002; 11: 311-314.

Neubauer G, Ujlaky R. The cost-effectiveness of topical negative pressure versus other wound-healing therapies. *J Wound Care*. 2003; 12: 392-393.

Anderes Thema

Firmenformular zur Wunddokumentation. San Antonio, Texas, USA: Kinetic Concepts, Inc; 2000.

Acus RW, III, Clark JM, Gradisar IA, Jr., Kovacic MW. The use of postoperative suction drainage in total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 1992; 15: 1325-1328.

Armstrong DG, Kunze K, Martin BR, Kimbriel HR, Nixon BP, Boulton AJ. Plantar pressure changes using a novel negative pressure wound therapy technique. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2004; 94: 456-460.

Baskov AV. Khirurgicheskoe lechenie prolezhnei u bol'nykh so spinnomozgovoi travmoi. [The surgical treatment of decubitus ulcers in patients with spinal cord trauma]. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*. 2000; 7-10.

Calvat S, Trouillet JL, Nataf P, Vuagnat A, Chastre J, Gibert C. Closed drainage using Redon catheters for local treatment of poststernotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61: 195-201.

Dahl HD, Henrich MH. Licht- und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zur Pathogenese des Sinus pilonidalis und der Analfistel. [Light and scanning electron microscopy study of the pathogenesis of pilonidal sinus and anal fistula]. *Langenbecks Arch Chir*. 1992; 377: 118-124.

Davydov I, Larichev AB, Abramov AI, Men'kov KG. Kontseptsii kliniko-biologicheskogo upravleniia ranevym protsessom pri lechenii gnoinykh ran s pomoshch'iu vakuum-terapii. [Concept of clinico-biological control of the wound process in the treatment of suppurative wounds using vacuum therapy]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 1991; 146: 132-136.

Davydov I, Larichev AB, Kozlov AG. Patogeneticheskie mekhanizmy vliianiia vakuum-terapii na techenie ranevogo protsessa. [Pathogenetic mechanisms of the effect of vacuum therapy on the course of the wound process]. *Khirurgiia (Mosk)*. 1990; 66: 42-47.

Davydov I, Abramov AI, Darichev AB. Reguliatsiia ranevogo protsessa u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta metodom vakuum-terapii. [Regulation of wound process by the method of vacuum therapy in middle-aged and aged patients]. *Khirurgiia (Mosk)*. 1994; 7-10.

Davydov I, Abramov AI, Larichev AB. Vakuum-terapiia v preduprezhdenii posleoperatsionnoi ranevoi infektsii. [Vacuum therapy in the prevention of postoperative wound infection]. Vestn Khir Im I I Grek. 1991; 147: 91-95.

Fleischmann W, Suger G, Kinzl L. Treatment of bone and soft tissue defects in infected nonunion. Acta Orthop Belg. 1992; 58: 227-235.

Food and Drug Administration. V.A.C. Vacuum Assisted Closure. Rockville, Maryland, USA: U.S. Food and Drug Administration; 2002. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf2/k021500.pdf> (Zugriff am 27.09.2005).

Gracias VH, Braslow B, Johnson J, Pryor J, Gupta R, Reilly P, Schwab CW. Abdominal compartment syndrome in the open abdomen.[see comment]. Arch Surg. 2002; 137: 1298-1300.

Iusupov I, Epifanov MV. Aktivnoe drenirovanie rany. [Active drainage of a wound]. Vestn Khir Im I I Grek. 1987; 138: 42-46.

Kutschka I, Frauendorfer P, Harringer W. Vakuumtherapie bei sternalen Wundinfektionen - Auswirkungen auf die frühpostoperative Lungenfunktion. [Vacuum assisted closure therapy improves early postoperative lung function in patients with large sternal wounds]. Zentralbl Chir. 2004; 129: S33-S34.

McAuley WJ, Nordin AJ, Naik R, de-Barros LA, Monaghan JM. A randomised controlled trial of groin wound suction drainage after radical vulvectomy and bilateral groin node dissection. International Journal of Gynecological Cancer. 2003; 13: 5.

Miasnikov AD, Ataev AR. Primenenie vakuum-terapii pri gnoinykh zabolevaniiax pal'tsev i kisti. [Use of vacuum therapy in suppurative diseases of fingers and hands]. Klin Khir. 1994; 13-15.

National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP). PUSH Tool 3.0. Washington, DC, USA: National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP); 2005. <http://www.npuap.org/push3-0.html> (Zugriff am 27.09.2005).

Parikh RS, Upasani V, Joshi R, Mathur SK. Self-adhesive drape (Opsite) for management of leaking abdominal wounds. Indian J Gastroenterol. 2000; 19: 178-180.

Svetukhin AM, Karlov VA, Amiraslanov I, Matasov VM, Blatun LA. Obshchie printsipy lecheniia gnoinykh ran i gnoinykh khirurgicheskikhzabolevanii. [General principles of the treatment of suppurative wounds and suppurative surgical diseases]. Khirurgiia (Mosk). 1990; 79-84.

Wagner FW. The diabetic foot: a personal experience of 50 years. Foot Ankle Int. 1999; 20: 684-686.

Anhang A2 Systematische Übersichten, Meta-Analysen, HTA-Berichte

Costa V, Brophy J, McGregor M. Vacuum-assisted wound closure therapy (V.A.C (R)). Montreal, Quebec, Canada: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC); 2005. http://upload.mcgill.ca/tau/VAC_REPORT_FINAL.pdf (Zugriff am 27.09.2005).

Evans D, Land L. Topical negative pressure for treating chronic wounds. In: The Cochrane Library, editor. The Cochrane Database of Systematic Reviews. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd; 2001. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME> (Zugriff am 27.09.2005).

Fisher A, Brady B. Vacuum assisted wound closure therapy. Ottawa, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2003. http://www.ccohta.ca/publications/pdf/221_vac_cetap_e.pdf (Zugriff am 27.09.2005).

Hayes Inc. Negative pressure wound therapy for wound healing. Lansdale, Pennsylvania, USA: Hayes, Inc; 2003.

Higgins S. The effectiveness of vacuum assisted closure (VAC) in wound healing. Clayton, Australia: Centre for Clinical Effectiveness (CCE); 2003. <http://www.med.monash.edu.au/healthservices/cce/evidence/pdf/c/991fr.pdf> (Zugriff am 27.09.2005).

Mayer ED, Boukamp K, Simoes E. Vakuumversiegelung in der Wundbehandlung - Verfahren nach EbM-Kriterien evaluiert? Bewertung aus sozialmedizinischer Sicht (MDK Medizinischer Dienst der Krankenkassen). Lahr (Schwarzwald): MDK Baden-Württemberg; 2002.

Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC). Vacuum assisted closure therapy for wound care. Toronto, Ontario, Canada: Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MOHLTC); 2004. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/reviews/docs/vac_1204.pdf (Zugriff am 27.09.2005).

Pham C, Middleton P, Maddern G. Vacuum-assisted closure for the management of wounds: an accelerated systematic review. Adelaide, Australia: Australian safety and efficacy register of new interventional procedures - surgical (ASERNIP-S); 2003. http://www.surgeons.org/asernip-s/publications_vacuum.htm (Zugriff am 27.09.2005).

Samson DJ, Lefevre F, Aronson N. Wound healing technologies: low-level laser and vacuum-assisted closure. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2004. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/woundsum.htm> (Zugriff am 27.09.2005).

Anhang A3 Liste der in den Stellungnahmen genannten Studien

Publikation	Einteilung
Armstrong DG, Lavery LA, Frykberg RG, Andros G, Attinger CE, Boulten AJM. VAC therapy appears to heal complex DFU. Presented at the 2nd World Union of Wound Healing Societies Meeting 2004 (July 8-13), Paris, France. 2004; Abstract H013.	Abstract
Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. Diabetes Care. 1998; 21: 855-859.	Anderes Thema
Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366: 1704-1710.	RCT; für die Nutzenbewertung berücksichtigt
Augustin M, Zschocke I. Nutzenbewertung der ambulanten und stationären VAC-Therapie - aktuelle Studiendaten mit Patienten-relevanten Endpunkten. Kongress der European Wound Management Association (EWMA), der European Tissue Repair Society (ETRS) und der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e V (DGfW) vom 15 bis 17 September 2005 in Stuttgart. 2005; Abstract.	Abstract
Augustin M, Zschocke I. Nutzenbewertung der ambulanten und stationären VAC-Therapie aus Patientensicht - Multizenterstudie mit Patienten-relevanten Endpunkten. Münchener Medizinische Wochenschrift. 2006; (im Druck).	Fallserie und andere nicht-vergleichende Studie
Barringer CB, Gorse SJ, Burge TS. The VAC dressing--a cautionary tale. Br J Plast Surg. 2004; 57: 482	Leserbrief
Chantelau E. Becaplermin. Arzneimittel-, Therapie-Kritik & Medizin und Umwelt. 2001; 33: 347-349.	Anderes Thema
Demaria RG, Giovannini UM, Teot L, Frapier JM, Albat B. Topical negative pressure therapy. A very useful new method to treat severe infected vascular approaches in the groin. J Cardiovasc Surg (Torino). 2003; 44: 757-761.	Fallbericht
Domkowski PW, Smith ML, Gonyon DL J, Drye C, Wooten MK, Levin LS, et al. Evaluation of vacuum-assisted closure in the treatment of poststernotomy mediastinitis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 126: 386-390.	Fallserie und andere nicht-vergleichende Studie
Dosluoglu HH, Schimpf DK, Schultz R, Cherr GS. Preservation of infected and exposed vascular grafts using vacuum assisted closure without muscle flap coverage. J Vasc Surg. 2005; 42: 989-992.	Fallbericht
Fleck T, Moidl R, Giovanoli P, Wolner E, Grabenwoger M. Frühzeitiger Einsatz des V.A.C.-Systems bei sternalen Wundinfektionen verhindert die Ausbreitung der Infektion auf das Mediastinum und reduziert die Notwendigkeit plastisch chirurgischer Eingriffe. Zentralbl Chir. 2004; 129: S35-S37.	Fallserie und andere nicht-vergleichende Studie

Publikation	Einteilung
Fuchs U, Zittermann A, Stuetgen B, Groening A, Minami K, Koerfer R. Clinical outcome of patients with deep sternal wound infection managed by vacuum-assisted closure compared to conventional therapy with open packing: a retrospective analysis. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2005; 79: 526-531.	Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie, jedoch nicht-paralleler Vergleich
Gustafsson R, Johnsson P, Algotsson L, Blomquist S, Ingemansson R. Vacuum-assisted closure therapy guided by C-reactive protein level in patients with deep sternal wound infection. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2002; 123: 895-900.	Fallserie und andere nicht-vergleichende Studie
Heinze J. Spart Kosten und Zeit: die V.A.C. Therapie. <i>Ambulante Chirurgie.</i> 2003; 7: 36.	Meinungsäußerung
Karl T. Ergebnisse der V.A.C.-Therapie in der Gefäßchirurgie. <i>Vasomed.</i> 2004; 16: 172-176.	Fallserie und andere nicht-vergleichende Studie
Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, Prieto-Sanchez L, Armstrong DG, Bowker JH, et al. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. <i>Diabetes Care.</i> 2005; 28: 555-559.	Anderes Thema
Lee SS, Lin SD, Chen HM, Lin TM, Yang CC, Lai CS, et al. Management of intractable sternal wound infections with topical negative pressure dressing. <i>J Card Surg.</i> 2005; 20: 218-222.	Fallserie und andere nicht-vergleichende Studie
Luckraz H, Murphy F, Bryant S, Charman SC, Ritchie AJ. Vacuum-assisted closure as a treatment modality for infections after cardiac surgery. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2003; 125: 301-305.	Fallserie und andere nicht-vergleichende Studie
Maiwald G, Horster S, Baumeister RGH. Infektconditionierung der chronischen Sternumosteomyelitis durch Vakuumversiegelung nach kardiochirurgischem Primäreingriff. <i>ZfW.</i> 2000; 5: 34-37.	Fallserie und andere nicht-vergleichende Studie
Miller PR, Thompson JT, Faler BJ, Meredith JW, Chang MC. Late fascial closure in lieu of ventral hernia: the next step in open abdomen management. <i>J Trauma.</i> 2002; 53: 843-849.	Fallserie und andere nicht-vergleichende Studie
Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Sprau M. Evidenzbasierte Leitlinien - Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. <i>Diabetes und Stoffwechsel.</i> 2004; 13: 9-30.	Leitlinie
Moues CM, van den Bemd GJ, Meerding WJ, Hovius SE. An economic evaluation of the use of TNP on full-thickness wounds. <i>J Wound Care.</i> 2005; 14: 224-227.	RCT; für die Nutzenbewertung berücksichtigt
Neubauer G, Ujlaky R. The cost-effectiveness of topical negative pressure versus other wound-healing therapies. <i>J Wound Care.</i> 2003; 12: 392-393.	Gesundheitsökonomische Studie
Neubauer G. Die V.A.C.(R)-Therapie: Eine gesundheitsökonomische Perspektive. <i>Zentralbl Chir.</i> 2004; 129: S122-S124.	Gesundheitsökonomische Studie

Publikation	Einteilung
Nord D, Pfänder J. Die V.A.C.-Therapie unter gesundheitsökonomischen Aspekten: Ersparnis von Geld und Leid. Pflegezeitschrift. 2003; 434-437.	Gesundheitsökonomische Studie
Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC). Vacuum assisted closure therapy for wound care. Toronto, Ontario, Canada: Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MOHLTC); 2004.	Systematische Übersicht; für die Suche nach Studien zur Nutzenbewertung berücksichtigt
Pinocy J, Albes JM, Wicke C, Ruck P, Ziemer G. Treatment of periprosthetic soft tissue infection of the groin following vascular surgical procedures by means of a polyvinyl alcohol-vacuum sponge system. Wound Repair Regen. 2003; 11: 104-109.	Fallserie und andere nicht-vergleichende Studie
Saxena V, Hwang CW, Huang S, Eichbaum Q, Ingber D, Orgill DP. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation. Plast Reconstr Surg. 2004; 114: 1086-1096.	Grundlagenforschung
Schwien T, Gilbert J, Lang C. Pressure ulcer prevalence and the role of negative pressure wound therapy in home health quality outcomes. Ostomy Wound Manage. 2005; 51: 47-60.	Datenbankstudie, unklare Selektion der Vergleichsgruppe
Seiberlich H. Wirtschaftlicher Einsatz und Überleitungsmanagement der V.A.C.-Therapie am Beispiel. Zentralbl Chir. 2004; 129: S125-S128.	Fallbericht
Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. N Engl J Med. 1999; 341: 738-746.	Nicht systematische Übersicht
Sjogren J, Gustafsson R, Nilsson J, Malmsjo M, Ingemansson R. Clinical outcome after poststernotomy mediastinitis: vacuum-assisted closure versus conventional treatment. Ann Thorac Surg. 2005; 79: 2049-2055.	Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie, jedoch nicht-paralleler Vergleich
Sjogren J, Nilsson J, Gustafsson R, Malmsjo M, Ingemansson R. The impact of vacuum-assisted closure on long-term survival after post-sternotomy mediastinitis. Ann Thorac Surg. 2005; 80: 1270-1275.	Fallserie mit Vergleichsgruppe anderer Indikation
Song DH, Wu LC, Lohman RF, Gottlieb LJ, Franczyk M. Vacuum assisted closure for the treatment of sternal wounds: the bridge between debridement and definitive closure. Plast Reconstr Surg. 2003; 111: 92-97.	Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie, jedoch nicht-paralleler Vergleich
V.A.C.® Therapy™ Clinical Guidelines: A reference source for clinicians. San Antonio, Texas, USA: Kinetic Concepts Inc; 2005.	Leitlinie
White RA, Miki RA, Kazmier P, Anglen JO. Vacuum-assisted closure complicated by erosion and hemorrhage of the anterior tibial artery. J Orthop Trauma. 2005; 19: 56-59.	Fallbericht

Anhang B Suchstrategie

Ovid: MEDLINE

Import von 935 Datensätzen am 04.05.2005

Import aus der Datenbank "Ovid MEDLINE(R) In-Process, Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R)"

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
1	amputation\$.ti,ab.	15692
2	exp AMPUTATION/	11041
3	exp AMPUTATION TRAUMATIC/	3002
4	burn\$.ti,ab.	37302
5	exp BURNS/	32610
6	decubit\$.ti,ab.	2770
7	deglov\$.ti,ab.	407
8	diabet\$.ti,ab.	194662
9	exp DIABETES MELLITUS/	173603
10	electric\$ injur\$.ti,ab.	717
11	frostbite\$.ti,ab.	625
12	exp FROSTBITE/	1070
13	laceration\$.ti,ab.	5106
14	exp LACERATIONS/	408
15	open-abdom\$.ti,ab.	356
16	exp ABDOMINAL WALL/su	203
17	plastic-surg\$.ti,ab.	7326
18	exp SURGERY, PLASTIC/	17669
19	reconstruct\$-surg\$.ti,ab.	6617
20	exp RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES/	22152
21	skin-graft\$.ti,ab.	8604
22	skin-transplant\$.ti,ab.	791
23	exp SKIN TRANSPLANTATION/	21679
24	surg\$ flap.ti,ab.	100
25	exp SURGICAL FLAPS/	28273
26	thermal injur\$.ti,ab.	2975
27	exp ELECTRIC INJURIES/	3436
28	ulcer\$.ti,ab.	95421
29	ul#us\$.ti,ab.	495
30	exp SKIN ULCER/	21221
31	exp SOFT TISSUE INFECTIONS/	806
32	exp ULCER/	5988
33	wound\$.ti,ab.	67693
34	exp WOUND INFECTION/	26134
35	exp WOUND HEALING/	47539
36	wound dehiscence.ti,ab.	1001
37	exp SURGICAL WOUND DEHISCENCE/	4053
38	"mini-v.a.c.\$".ti,ab.	5
39	negative-pressur\$.ti,ab.	3118
40	subatmospheric-pressur\$.ti,ab.	158
41	sub-atmospheric-pressur\$.ti,ab.	11
42	\$suction\$.ti,ab.	9080
43	exp SUCTION/	7337
44	vacuum\$.ti,ab.	8839
45	exp VACUUM/	1628
46	(clin\$ adj25 trial\$.ti,ab.	111711
47	clinical trial.pt.	401452
48	exp CLINICAL TRIALS/	163241
49	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ti,ab.	1556758
50	controlled clinical trial.pt.	67924
51	COMPARATIVE STUDY.sh.	1178074
52	DOUBLE BLIND METHOD.sh.	80840
53	exp EVALUATION STUDIES/	513600
54	FOLLOW-UP STUDIES.sh.	296994
55	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or	37873

	embase or cochrane or systemat\$)))ti.ab.	
56	placebo\$.ti.ab.	89686
57	PLACEBOS.sh.	23536
58	PROSPECTIVE STUDIES.sh.	184783
59	random\$.ti.ab.	316804
60	randomized controlled trial.pt.	198976
61	RANDOM ALLOCATION.sh.	52769
62	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.sh.	36396
63	RESEARCH DESIGN.sh.	40093
64	SINGLE BLIND METHOD.sh.	8786
65	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti.ab.	81639
66	or/1-37	571359
67	or/38-45	25588
68	or/46-65	3328964
69	and/66-68	935

Import von weiteren 203 Datensätzen am 20.05.2005.

Import nach Modifikation der Suchstrategie und Abzug der Treffer gemäß der Strategie vom 04.05.2005 aus der Datenbank "Ovid MEDLINE(R) In-Process, Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R)". Gesamtzahl der Importe: 935 + 203 = 1138

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
1	amputation\$.ti,ab.	15750
2	exp AMPUTATION/	11070
3	exp AMPUTATION TRAUMATIC/	3004
4	burn\$.ti,ab.	37475
5	exp BURNS/	32698
6	decubit\$.ti,ab.	2790
7	deglov\$.ti,ab.	407
8	diabet\$.ti,ab.	195579
9	exp DIABETES MELLITUS/	174368
10	electric\$ injur\$.ti,ab.	722
11	frostbite\$.ti,ab.	628
12	exp FROSTBITE/	1073
13	laceration\$.ti,ab.	5129
14	exp LACERATIONS/	412
15	open-abdom\$.ti,ab.	362
16	exp ABDOMINAL WALL/su	207
17	plastic-surg\$.ti,ab.	7343
18	exp SURGERY, PLASTIC/	17685
19	reconstruct\$-surg\$.ti,ab.	6650
20	exp RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES/	22293
21	skin-graft\$.ti,ab.	8639
22	skin-transplant\$.ti,ab.	795
23	exp SKIN TRANSPLANTATION/	21728
24	surg\$ flap.ti,ab.	100
25	exp SURGICAL FLAPS/	28362
26	thermal injur\$.ti,ab.	2981
27	exp ELECTRIC INJURIES/	3450
28	ulcer\$.ti,ab.	95747
29	ul#us\$.ti,ab.	496
30	exp SKIN ULCER/	21327
31	exp SOFT TISSUE INFECTIONS/	813
32	exp ULCER/	5999
33	wound\$.ti,ab.	68021
34	exp WOUND INFECTION/	26188
35	exp WOUND HEALING/	47684
36	wound dehiscence.ti,ab.	1007
37	exp SURGICAL WOUND DEHISCENCE/	4063
38	"mini-v.a.c.\$".ti,ab.	5
39	negative-pressur\$.ti,ab.	3132
40	subatmospheric-pressur\$.ti,ab.	158
41	sub-atmospheric-pressur\$.ti,ab.	11
42	\$suction\$.ti,ab.	9107
43	exp SUCTION/	7358
44	vacuum\$.ti,ab.	8877
45	exp VACUUM/	1634
46	(clin\$ adj25 trial\$).ti,ab.	112328
47	clinical trial.pt.	403160
48	exp CLINICAL TRIALS/	163958
49	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.	1563369
50	controlled clinical trial.pt.	68096
51	COMPARATIVE STUDY.sh.	1183307
52	DOUBLE-BLIND METHOD.sh.	81093
53	exp EVALUATION STUDIES/	515789
54	FOLLOW-UP STUDIES.sh.	297997
55	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ti,ab.	38174
56	placebo\$.ti,ab.	90017
57	PLACEBOS.sh.	23589

58	PROSPECTIVE STUDIES.sh.	185758
59	random\$.ti,ab.	318430
60	randomized controlled trial.pt.	199782
61	RANDOM ALLOCATION.sh.	52877
62	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.sh.	36685
63	RESEARCH DESIGN.sh.	40283
64	SINGLE BLIND METHOD.sh.	8839
65	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	81891
66	or/1-37	573546
67	or/38-45	25676
68	or/46-65	3342964
69	and/66-68	940
70	amputation\$.ti,ab.	15750
71	exp AMPUTATION/	11070
72	exp AMPUTATION TRAUMATIC/	3004
73	burn\$.ti,ab.	37475
74	exp BURNS/	32698
75	decubit\$.ti,ab.	2790
76	deglov\$.ti,ab.	407
77	diabet\$.ti,ab.	195579
78	exp DIABETES MELLITUS/	174368
79	electric\$ injur\$.ti,ab.	722
80	frostbite\$.ti,ab.	628
81	exp FROSTBITE/	1073
82	laceration\$.ti,ab.	5129
83	exp LACERATIONS/	412
84	open-abdom\$.ti,ab.	362
85	exp ABDOMINAL WALL/su	207
86	plastic-surg\$.ti,ab.	7343
87	exp SURGERY, PLASTIC/	17685
88	reconstruct\$-surg\$.ti,ab.	6650
89	exp RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES/	22293
90	skin-graft\$.ti,ab.	8639
91	skin-transplant\$.ti,ab.	795
92	exp SKIN TRANSPLANTATION/	21728
93	surg\$ flap.ti,ab.	100
94	exp SURGICAL FLAPS/	28362
95	thermal injur\$.ti,ab.	2981
96	exp ELECTRIC INJURIES/	3450
97	ulcer\$.ti,ab.	95747
98	ul#us\$.ti,ab.	496
99	exp SKIN ULCER/	21327
100	exp SOFT TISSUE INFECTIONS/	813
101	exp ULCER/	5999
102	wound\$.ti,ab.	68021
103	exp WOUND INFECTION/	26188
104	exp WOUND HEALING/	47684
105	wound dehiscence.ti,ab.	1007
106	exp SURGICAL WOUND DEHISCENCE/	4063
107	"mini-v.a.c.\$".ti,ab.	5
108	negative-pressur\$.ti,ab.	3132
109	subatmospheric-pressur\$.ti,ab.	158
110	sub-atmospheric-pressur\$.ti,ab.	11
111	\$suction\$.ti,ab.	9107
112	exp SUCTION/	7358
113	vacuum\$.ti,ab.	8877
114	exp VACUUM/	1634
115	exp CASE-CONTROL STUDIES/	279512
116	(clin\$ adj25 trial\$).ti,ab.	112328
117	clinical trial.pt.	403160
118	exp CLINICAL TRIALS/	163958
119	exp COHORT STUDIES/	524871
120	(compare or compared or versus).ti,ab.	1324296
121	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.	1563369
122	controlled clinical trial.pt.	68096
123	exp CONTROL GROUPS/	652
124	(compare or compared or versus).ti,ab.	1324296
125	exp COMPARATIVE STUDY/	1183307
126	exp DOUBLE-BLIND METHOD/	81093

127	evaluation studies.pt.	53483
128	exp FOLLOW-UP STUDIES/	297997
129	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ti.ab.	38174
130	exp META-ANALYSIS/	5904
131	placebo\$.ti.ab.	90017
132	exp PLACEBOS/	23589
133	exp PROSPECTIVE STUDIES/	185758
134	random\$.ti.ab.	318430
135	randomized controlled trial.pt.	199782
136	exp RANDOM ALLOCATION/	52877
137	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/	36685
138	exp RESEARCH DESIGN/	189913
139	exp SINGLE BLIND METHOD/	8839
140	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti.ab.	81891
141	or/70-106	573546
142	or/107-114	25676
143	or/115-140	3839983
144	and/141-143	1120
145	144 not 69	203

Ovid: EMBASE

Import von 653 Datensätzen am 04.05.2005

Import aus der Datenbank " Ovid EMBASE <1980 to 2005 Week 21>"

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
1	amputation\$.ti.ab.	11608
2	exp AMPUTATION/	10351
3	burn\$.ti.ab.	27807
4	exp BURN/	18220
5	decubit\$.ti.ab.	1903
6	deglov\$.ti.ab.	353
7	exp DIABETES MELLITUS/	160625
8	diabet\$.ti.ab.	155325
9	electric\$ injur\$.ti.ab.	532
10	exp ELECTRIC INJURY/	3845
11	frostbite\$.ti.ab.	349
12	laceration.ti.ab.	2340
13	exp LACERATION/	1842
14	open-abdom\$.ti.ab.	277
15	exp ABDOMINAL WALL CLOSURE/	307
16	plastic-surg\$.ti.ab.	5525
17	exp PLASTIC SURGERY/	72266
18	reconstruct\$ surg\$.ti.ab.	5098
19	skin injur\$.ti.ab.	464
20	exp SKIN INJURY/	19012
21	skin-graft\$.ti.ab.	6951
22	skin-transplant\$.ti.ab.	442
23	exp SKIN TRANSPLANTATION/	17292
24	surg\$ flap\$.ti.ab.	104
25	thermal\$ injur\$.ti.ab.	2541
26	exp THERMAL INJURY/	32593
27	ulcer\$.ti.ab.	67862
28	ul#us\$.ti.ab.	376
29	exp SKIN ULCER/	13404
30	exp SOFT TISSUE INFECTION/	2244
31	wound\$.ti.ab.	48126
32	wound dehiscence.ti.ab.	768
33	exp WOUND/	47647
34	exp WOUND CARE/	16500
35	"mini-v.a.c.\$".ti.ab.	6
36	negative-pressur\$.ti.ab.	2446
37	subatmospheric-pressur\$.ti.ab.	130
38	sub-atmospheric-pressur\$.ti.ab.	12
39	\$suction\$.ti.ab.	7175
40	exp SUCTION/	1241
41	vacuum\$.ti.ab.	6774
42	exp VACUUM/	1392
43	(clin\$ adj25 trial\$.ti.ab.	101788
44	clinical trial.pt.	0
45	exp CLINICAL TRIAL/	342223
46	COMPARATIVE STUDY.sh.	60481
47	controlled clinical trial.pt.	0
48	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ti.ab.	1310293
49	DOUBLE-BLIND PROCEDURE.sh.	55376
50	FOLLOW UP.sh.	155829
51	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))),ti.ab.	31279
52	placebo\$.ti.ab.	84942
53	PLACEBO.sh.	76539
54	PROSPECTIVE STUDY.sh.	46117
55	random\$.ti.ab.	273023
56	RANDOMIZATION.sh.	14598
57	randomized controlled trial.pt.	0
58	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.sh.	94193

59	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	77298
60	SINGLE-BLIND PROCEDURE.sh.	5252
61	or/1-34	476333
62	or/35-42	16573
63	or/43-60	1861753
64	and/61-63	653

Import von weiteren 289 Datensätzen am 20.05.2005.

Import nach Modifikation der Suchstrategie und Abzug der Treffer gemäß der Strategie vom 04.05.2005 aus der Datenbank "Ovid EMBASE <1980 to 2005 Week 21>". Gesamtzahl der Importe: 653 + 289 = 942.

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
1	amputation\$.ti,ab.	11657
2	exp AMPUTATION/	10411
3	burn\$.ti,ab.	27897
4	exp BURN/	18266
5	decubit\$.ti,ab.	1907
6	deglov\$.ti,ab.	354
7	exp DIABETES MELLITUS/	161608
8	diabet\$.ti,ab.	156097
9	electric\$ injur\$.ti,ab.	537
10	exp ELECTRIC INJURY/	3868
11	frostbite\$.ti,ab.	349
12	laceration.ti,ab.	2349
13	exp LACERATION/	1858
14	open-abdom\$.ti,ab.	282
15	exp ABDOMINAL WALL CLOSURE/	313
16	plastic-surg\$.ti,ab.	5542
17	exp PLASTIC SURGERY/	72574
18	reconstruct\$ surg\$.ti,ab.	5116
19	skin injur\$.ti,ab.	468
20	exp SKIN INJURY/	19139
21	skin-graft\$.ti,ab.	6970
22	skin-transplant\$.ti,ab.	444
23	exp SKIN TRANSPLANTATION/	17351
24	surg\$ flap\$.ti,ab.	104
25	thermal\$ injur\$.ti,ab.	2547
26	exp THERMAL INJURY/	32715
27	ulcer\$.ti,ab.	68066
28	ul#us\$.ti,ab.	380
29	exp SKIN ULCER/	13474
30	exp SOFT TISSUE INFECTION/	2260
31	wound\$.ti,ab.	48314
32	wound dehiscence.ti,ab.	773
33	exp WOUND/	47889
34	exp WOUND CARE/	16606
35	"mini-v.a.c.\$".ti,ab.	6
36	negative-pressur\$.ti,ab.	2458
37	subatmospheric-pressur\$.ti,ab.	131
38	sub-atmospheric-pressur\$.ti,ab.	12
39	\$suction\$.ti,ab.	7200
40	exp SUCTION/	1249
41	vacuum\$.ti,ab.	6803
42	exp VACUUM/	1408
43	(clin\$ adj25 trial\$.ti,ab.	102453
44	clinical trial.pt.	0
45	exp CLINICAL TRIAL/	344667
46	COMPARATIVE STUDY.sh.	61331
47	controlled clinical trial.pt.	0
48	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ti,ab.	1315980
49	DOUBLE-BLIND PROCEDURE.sh.	55639
50	FOLLOW UP.sh.	157442
51	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$)))ti,ab.	31636
52	placebo\$.ti,ab.	85320
53	PLACEBO.sh.	77126
54	PROSPECTIVE STUDY.sh.	46687
55	random\$.ti,ab.	274633
56	RANDOMIZATION.sh.	14832
57	randomized controlled trial.pt.	0
58	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.sh.	94853
59	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	77603

Abschlussbericht N04-03: Vakuumversiegelungstherapie zur Behandlung von Wunden

60	SINGLE-BLIND PROCEDURE.sh.	5292
61	or/1-34	478565
62	or/35-42	16641
63	or/43-60	1871378
64	and/61-63	660
65	amputation\$.ti,ab.	11657
66	exp AMPUTATION/	10411
67	burn\$.ti,ab.	27897
68	exp BURN/	18266
69	decubit\$.ti,ab.	1907
70	deglov\$.ti,ab.	354
71	exp DIABETES MELLITUS/	161608
72	diabet\$.ti,ab.	156097
73	electric\$ injur\$.ti,ab.	537
74	exp ELECTRIC INJURY/	3868
75	frostbite\$.ti,ab.	349
76	laceration.ti,ab.	2349
77	exp LACERATION/	1858
78	open-abdom\$.ti,ab.	282
79	exp ABDOMINAL WALL CLOSURE/	313
80	plastic-surg\$.ti,ab.	5542
81	exp PLASTIC SURGERY/	72574
82	reconstruct\$ surg\$.ti,ab.	5116
83	skin injur\$.ti,ab.	468
84	exp SKIN INJURY/	19139
85	skin-graft\$.ti,ab.	6970
86	skin-transplant\$.ti,ab.	444
87	exp SKIN TRANSPLANTATION/	17351
88	surg\$ flap\$.ti,ab.	104
89	thermal\$ injur\$.ti,ab.	2547
90	exp THERMAL INJURY/	32715
91	ulcer\$.ti,ab.	68066
92	ul#us\$.ti,ab.	380
93	exp SKIN ULCER/	13474
94	exp SOFT TISSUE INFECTION/	2260
95	wound\$.ti,ab.	48314
96	wound dehiscence.ti,ab.	773
97	exp WOUND/	47889
98	exp WOUND CARE/	16606
99	"mini-v.a.c.\$".ti,ab.	6
100	negative-pressur\$.ti,ab.	2458
101	subatmospheric-pressur\$.ti,ab.	131
102	sub-atmospheric-pressur\$.ti,ab.	12
103	\$suction\$.ti,ab.	7200
104	exp SUCTION/	1249
105	vacuum\$.ti,ab.	6803
106	exp VACUUM/	1408
107	exp CASE CONTROL STUDY/	11578
108	(clin\$ adj25 trial\$.ti,ab.	102453
109	clinical trial.ti,ab.	29395
110	exp CLINICAL TRIAL/	344667
111	exp COHORT ANALYSIS/	26183
112	(compare or compared or versus).ti,ab.	1144596
113	exp COMPARATIVE STUDY/	214053
114	controlled clinical trial.ti,ab.	3637
115	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ti,ab.	1315980
116	exp CONTROLLED STUDY/	1959306
117	exp CONTROL GROUP/	217
118	exp DOUBLE BLIND PROCEDURE/	55639
119	evaluation stud\$.ti,ab.	2038
120	exp FOLLOW UP/	157442
121	exp INTERMETHOD COMPARISON/	69379
122	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))),ti,ab.	31636
123	exp META ANALYSIS/	21463
124	placebo\$.ti,ab.	85320
125	PLACEBO.sh.	77126
126	exp PROSPECTIVE STUDY/	46687
127	random\$.ti,ab.	274633

Abschlussbericht N04-03: Vakuumversiegelungstherapie zur Behandlung von Wunden

128	exp RANDOMIZATION/	14832
129	randomi?ed controlled trial.ti,ab.	10742
130	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/	94853
131	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	77603
132	exp SINGLE BLIND PROCEDURE/	5292
133	exp "SYSTEMATIC REVIEW"/	4484
134	or/65-98	478565
135	or/99-106	16641
136	or/107-133	3542604
137	and/134-136	949
138	137 not 64	289

Ovid: CINAHL

Import von 101 Datensätzen am 04.05.2005

Import aus der Datenbank "Ovid CINAHL - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature <1982 to May Week 2 2005>"

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
1	amputation\$.ti,ab.	1521
2	exp AMPUTATION/	1460
3	exp AMPUTATION TRAUMATIC/	165
4	burn\$.ti,ab.	6025
5	exp BURNS/	4741
6	decubit\$.ti,ab.	248
7	deglov\$.ti,ab.	17
8	diabet\$.ti,ab.	17259
9	exp DIABETES MELLITUS/	17609
10	electric\$ injur\$.ti,ab.	82
11	frostbite\$.ti,ab.	57
12	exp FROSTBITE/	115
13	laceration\$.ti,ab.	467
14	exp "TEARS AND LACERATIONS"/	579
15	open-abdom\$.ti,ab.	30
16	abdominal wall.ti,ab.	121
17	plastic-surg\$.ti,ab.	331
18	exp SURGERY, PLASTIC/	1492
19	reconstruct\$-surg\$.ti,ab.	261
20	exp SURGERY RECONSTRUCTIVE/	1200
21	skin-graft\$.ti,ab.	301
22	skin-transplant\$.ti,ab.	10
23	exp SKIN TRANSPLANTATION/	695
24	surg\$ flap.ti,ab.	6
25	exp SURGICAL FLAPS/	586
26	thermal injur\$.ti,ab.	187
27	exp ELECTRIC INJURIES/	375
28	ulcer\$.ti,ab.	5674
29	ul#us\$.ti,ab.	4
30	exp SKIN ULCER/	7408
31	exp SOFT TISSUE INFECTIONS/	80
32	exp ULCER/	288
33	wound\$.ti,ab.	8004
34	exp WOUND INFECTION/	2257
35	exp WOUND HEALING/	4137
36	wound dehiscence.ti,ab.	37
37	exp SURGICAL WOUND DEHISCENCE/	126
38	exp "WOUNDS AND INJURIES"/	50994
39	"mini-v.a.c.\$".ti,ab.	2
40	negative-pressur\$.ti,ab.	241
41	subatmospheric-pressur\$.ti,ab.	10
42	sub-atmospheric-pressur\$.ti,ab.	1
43	\$suction\$.ti,ab.	715
44	exp SUCTION/	909
45	vacuum\$.ti,ab.	409
46	exp VACUUM/	24
47	(clin\$ adj25 trial\$.ti,ab.	9451
48	clinical trial.pt.	13420
49	exp CLINICAL TRIALS/	29986
50	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ti,ab.	75787
51	controlled clinical trial.pt.	0
52	COMPARATIVE STUDIES.sh.	27812
53	DOUBLE-BLIND STUDIES.sh.	6079
54	exp EVALUATION RESEARCH/	7995
55	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ti,ab.	8347
56	placebo\$.ti,ab.	5872

57	PLACEBOS.sh.	2678
58	PROSPECTIVE STUDIES.sh.	37359
59	random\$.ti,ab.	29206
60	randomized controlled trial.pt.	0
61	RANDOM ASSIGNMENT.sh.	9587
62	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.sh.	0
63	STUDY DESIGN.sh.	1573
64	SINGLE-BLIND STUDIES.sh.	1513
65	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	4338
66	or/1-38	89833
67	or/39-46	1719
68	or/47-65	151480
69	and/66-68	101

Import von weiteren 289 Datensätzen am 20.05.2005.

Import nach Modifikation der Suchstrategie und Abzug der Treffer gemäß der Strategie vom 04.05.2005 aus der Datenbank "Ovid CINAHL - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature <1982 to May Week 2 2005>". Gesamtzahl der Importe: 101 + 28 = 129.

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
1	amputation\$.ti,ab.	1533
2	exp AMPUTATION/	1470
3	exp AMPUTATION TRAUMATIC/	166
4	burn\$.ti,ab.	6072
5	exp BURNS/	4767
6	decubit\$.ti,ab.	249
7	deglov\$.ti,ab.	17
8	diabet\$.ti,ab.	17514
9	exp DIABETES MELLITUS/	17841
10	electric\$ injur\$.ti,ab.	82
11	frostbite\$.ti,ab.	58
12	exp FROSTBITE/	117
13	laceration\$.ti,ab.	473
14	exp "TEARS AND LACERATIONS"/	591
15	open-abdom\$.ti,ab.	30
16	abdominal wall.ti,ab.	122
17	plastic-surg\$.ti,ab.	335
18	exp SURGERY, PLASTIC/	1498
19	reconstruct\$.surg\$.ti,ab.	261
20	exp SURGERY RECONSTRUCTIVE/	1204
21	skin-graft\$.ti,ab.	303
22	skin-transplant\$.ti,ab.	10
23	exp SKIN TRANSPLANTATION/	697
24	surg\$ flap.ti,ab.	6
25	exp SURGICAL FLAPS/	589
26	thermal injur\$.ti,ab.	188
27	exp ELECTRIC INJURIES/	375
28	ulcer\$.ti,ab.	5716
29	ul#us\$.ti,ab.	4
30	exp SKIN ULCER/	7463
31	exp SOFT TISSUE INFECTIONS/	83
32	exp ULCER/	290
33	wound\$.ti,ab.	8053
34	exp WOUND INFECTION/	2275
35	exp WOUND HEALING/	4164
36	wound dehiscence.ti,ab.	37
37	exp SURGICAL WOUND DEHISCENCE/	126
38	exp "WOUNDS AND INJURIES"/	51468
39	"mini-v.a.c.\$".ti,ab.	2
40	negative-pressur\$.ti,ab.	241
41	subatmospheric-pressur\$.ti,ab.	10
42	sub-atmospheric-pressur\$.ti,ab.	1
43	\$suction\$.ti,ab.	723
44	exp SUCTION/	917
45	vacuum\$.ti,ab.	413
46	exp VACUUM/	25
47	(clin\$ adj25 trial\$.ti,ab.	9644
48	clinical trial.pt.	13707
49	exp CLINICAL TRIALS/	30458
50	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$.ti,ab.	76913
51	controlled clinical trial.pt.	0
52	COMPARATIVE STUDIES.sh.	28268
53	DOUBLE-BLIND STUDIES.sh.	6180
54	exp EVALUATION RESEARCH/	8072
55	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ti,ab.	8488
56	placebo\$.ti,ab.	5987
57	PLACEBOS.sh.	2706

Abschlussbericht N04-03: Vakuumversiegelungstherapie zur Behandlung von Wunden

58	PROSPECTIVE STUDIES.sh.	38036
59	random\$.ti,ab.	29711
60	randomized controlled trial.pt.	0
61	RANDOM ASSIGNMENT.sh.	9823
62	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.sh.	0
63	STUDY DESIGN.sh.	1601
64	SINGLE-BLIND STUDIES.sh.	1546
65	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	4438
66	or/1-38	90736
67	or/39-46	1735
68	or/47-65	153682
69	and/66-68	102
70	amputation\$.ti,ab.	1533
71	exp AMPUTATION/	1470
72	exp AMPUTATION TRAUMATIC/	166
73	burn\$.ti,ab.	6072
74	exp BURNS/	4767
75	decubit\$.ti,ab.	249
76	deglov\$.ti,ab.	17
77	diabet\$.ti,ab.	17514
78	exp DIABETES MELLITUS/	17841
79	electric\$ injur\$.ti,ab.	82
80	frostbite\$.ti,ab.	58
81	exp FROSTBITE/	117
82	laceration\$.ti,ab.	473
83	exp "TEARS AND LACERATIONS"/	591
84	open-abdom\$.ti,ab.	30
85	abdominal wall.ti,ab.	122
86	plastic-surg\$.ti,ab.	335
87	exp SURGERY, PLASTIC/	1498
88	reconstruct\$-surg\$.ti,ab.	261
89	exp SURGERY RECONSTRUCTIVE/	1204
90	skin-graft\$.ti,ab.	303
91	skin-transplant\$.ti,ab.	10
92	exp SKIN TRANSPLANTATION/	697
93	surg\$ flap.ti,ab.	6
94	exp SURGICAL FLAPS/	589
95	thermal injur\$.ti,ab.	188
96	exp ELECTRIC INJURIES/	375
97	ulcer\$.ti,ab.	5716
98	ul#us\$.ti,ab.	4
99	exp SKIN ULCER/	7463
100	exp SOFT TISSUE INFECTIONS/	83
101	exp ULCER/	290
102	wound\$.ti,ab.	8053
103	exp WOUND INFECTION/	2275
104	exp WOUND HEALING/	4164
105	wound dehiscence.ti,ab.	37
106	exp SURGICAL WOUND DEHISCENCE/	126
107	exp "WOUNDS AND INJURIES"/	51468
108	"mini-v.a.c.\$".ti,ab.	2
109	negative-pressur\$.ti,ab.	241
110	subatmospheric-pressur\$.ti,ab.	10
111	sub-atmospheric-pressur\$.ti,ab.	1
112	\$suction\$.ti,ab.	723
113	exp SUCTION/	917
114	vacuum\$.ti,ab.	413
115	exp VACUUM/	25
116	(clin\$ adj25 trial\$).ti,ab.	9644
117	clinical trial.pt.	13707
118	exp CLINICAL TRIALS/	30458
119	(compare or compared or versus).ti,ab.	53645
120	exp COMPARATIVE STUDIES/	28268
121	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.	76913
122	controlled clinical trial.ti,ab.	383
123	exp DOUBLE-BLIND STUDIES/	6180
124	exp EVALUATION RESEARCH/	8072
125	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ti,ab.	8488

126	placebo\$.ti,ab.	5987
127	exp PLACEBOS/	2706
128	exp PROSPECTIVE STUDIES/	38154
129	random\$.ti,ab.	29711
130	randomized controlled trial.ti,ab.	2215
131	exp RANDOM ASSIGNMENT/	9823
132	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/	30458
133	exp STUDY DESIGN/	137887
134	exp SINGLE-BLIND STUDIES/	1546
135	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	4438
136	or/70-107	90736
137	or/108-115	1735
138	or/116-135	215081
139	and/136-138	130
140	139 not 69	28

Wiley Interscience: The Cochrane Library

Übersicht der Importe von 303 Datensätzen aus den einzelnen Datenbanken am 20.05.2005

Datenbanken der "The Cochrane Library"	Anzahl der Treffer
The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)	[10]
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)	[1]
The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	[284]
Health Technology Assessment Database (HTA)	[8]

Import von 303 Datensätzen (aus insgesamt 311 Treffern) am 20.05.2005

Nummer der Anfrage	Suchterm	Anzahl der Treffer
#1	amputation* in Abstract or amputation* in Record Title	456
#2	MeSH descriptor Amputation explode all trees in MeSH products	205
#3	MeSH descriptor Amputation, Traumatic explode all trees in MeSH products	12
#4	burn* in Abstract or burn* in Record Title	1827
#5	MeSH descriptor Burns explode all trees in MeSH products	680
#6	decubit* in Abstract or decubit* in Record Title	209
#7	deglov* in Abstract or deglov* in Record Title	0
#8	diabet* in Abstract or diabet* in Record Title	10779
#9	MeSH descriptor Diabetes Mellitus explode all trees in MeSH products	6956
#10	electric* injur* in Abstract or electric* injur* in Record Title	109
#11	frostbite* in Abstract or frostbite* in Record Title	5
#12	MeSH descriptor Frostbite explode all trees in MeSH products	4
#13	laceration* in Abstract or laceration* in Record Title	246
#14	MeSH descriptor Lacerations explode all trees in MeSH products	28
#15	open* abdom* in Abstract or open* abdom* in Record Title	449
#16	MeSH descriptor Abdominal Wall explode all trees with qualifier: SU in MeSH products	4
#17	plastic* surg* in All Fields or plastic* surg* in Record Title	1033
#18	MeSH descriptor Surgery, Plastic explode all trees in MeSH products	81
#19	reconstruct* surg* in Abstract or reconstruct* surg* in Record Title	613
#20	MeSH descriptor Reconstructive Surgical Procedures explode all trees in MeSH products	623
#21	skin* graft* in Abstract or skin* graft* in Record Title	332
#22	skin* transplant* in Abstract or skin* transplant* in Record Title	100
#23	MeSH descriptor Skin Transplantation explode all trees in MeSH products	224
#24	surg* flap in Abstract or surg* flap in Record Title	519
#25	MeSH descriptor Surgical Flaps explode all trees in MeSH products	437
#26	thermal injur* in Abstract or thermal injur* in Record Title	140
#27	MeSH descriptor Electric Injuries explode all trees in MeSH products	10
#28	ulcer* in Abstract or ulcer* in Record Title	8609
#29	ul*us* in Abstract or ul*us* in Record Title	134
#30	MeSH descriptor Skin Ulcer explode all trees in MeSH products	1030
#31	MeSH descriptor Soft Tissue Infections explode all trees in MeSH products	28
#32	MeSH descriptor Ulcer explode all trees in MeSH products	84
#33	wound* in Abstract or wound* in Record Title	4804
#34	MeSH descriptor Wound Infection explode all trees in MeSH products	2139
#35	MeSH descriptor Wound Healing explode all trees in MeSH products	2054
#36	wound dehiscence in Abstract	156
#37	MeSH descriptor Surgical Wound Dehiscence explode all trees in MeSH products	192
#38	mini-v.a.c.* in Abstract or mini-v.a.c.* in Record Title	0
#39	negative pressur* in Abstract or negative pressur* in Record Title	1031
#40	negative*pressur* in Abstract or negative*pressur* in Record Title	13
#41	subatmospheric pressur* in Abstract or subatmospheric pressur* in Record Title	13
#42	sub-atmospheric pressur* in Abstract or sub-atmospheric pressur* in Record Title	2
#43	*suction* in Abstract or *suction* in Record Title	894
#44	MeSH descriptor Suction explode all trees in MeSH products	460
#45	vacuum* in Abstract or vacuum* in Record Title	426

#46	MeSH descriptor Vacuum explode all trees in MeSH products	45
#47	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37)	30489
#48	(#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46)	2486
#49	(#47 AND #48)	311

Informationen zur Suchtechnik des Anbieters Ovid

Zeichen	Bedeutung
\$	Platzhalter für 0, 1 oder mehr als 1 Zeichen ("unlimited truncation")
#	Platzhalter für 1 Zeichen ("limited truncation")
?	Platzhalter für 0 oder 1 Zeichen ("optional wild card")
.ti,ab.	Limitierung auf die Felder Titel und Abstract
exp	Explosion auf alle weiteren spezifizierten Schlagwörter (Subject Headings) in der Hierarchie des Schlagwortverzeichnis
/	Einbeziehung aller Nebenbegriffe, die für inhaltliche Einschränkungen vorgesehen sind
adj25	Die beiden diesen Ausdruck flankierenden Terms liegen benachbart (adjacent) im Abstand von maximal 25 Wörtern
/su	Inhaltliche Einschränkung eines Schlagwortes auf den Nebenbegriff Chirurgie (sugery)
.pt.	Limitierung auf das Feld Publikationstyp (publication type)
.sh.	Limitierung auf das Feld Schlagwörter (subject heading)
Kleinschrift "trial"	Freitext im Sinne einer Zeichenfolge
Großschrift "TRIAL"	Schlagwort im Sinne eines definierten Inhaltes

Anhang C Hinweise auf nicht publizierte randomisierte Studien

Studie Ggf. KCI-Identifikation	Patienten	Erwartete Anzahl Patienten	Zielparameter	Laut Abstrakt	Frage an	Antwort von	Stand November 2005
-[Keine Autoren gelistet] 2005* [43] KCI-ID: VAC 2001-02	Beingeschwüre bei Venenschwäche — Dauer ≥ 30 Tage — Fläche $< 100\text{cm}^2$	214	Kompletter Wundverschluss	Multi-zentrisch	KCI	KCI: Studie wurde nicht fortgesetzt	Abgebrochen Publikation nicht bekannt
Adams 2005* [61]	Wunde nach Spalthautentnahme	Keine Angabe	Wundheilung der Spendestelle	Einzel-zentrisch UK	Adams	Nein	Abgeschlossen Publikation nicht bekannt
Armstrong 2004 [44] KCI-ID: VAC 2001-08	Diabetische Fußwunden — Wagner-Stadium ≥ 2 — Fläche $\geq 2\text{cm}^2$	206	Kompletter Wundverschluss innerhalb des Beobachtungszeitraums	Multi-zentrisch USA	Armstrong	Armstrong: Eigenständige Studie, die noch nicht abgeschlossen ist	In Durchführung
Bayer 2004 [45] KCI-ID: VAC 2002-09	Post-Sternotomie-Wunden	116	"Unterstützung des chirurgischen Wundverschlusses"	Multi-zentrisch USA	Orgill KCI	Nein KCI: Studie wurde nicht fortgesetzt	Abgebrochen Publikation nicht bekannt
Foo 2004 [58]	Diabetische Fußwunden	Keine Angabe	Wundfläche (Surrogat)	Singapore	Foo	Nein	Unklar Publikation nicht bekannt
Fryer 2005* [62]	Druckgeschwüre	120	Quantitative Wunddimensionen (Surrogat)	Einzel-zentrisch UK	Fryer	Nein	Unklar Publikation nicht bekannt

Anhang C Hinweise auf nicht publizierte randomisierte Studien (Fortsetzung)

Studie Ggf. KCI-Identifikation	Patienten	Erwartete Anzahl Patienten	Zielparameter	Laut Abstrakt	Frage an	Antwort von	Stand November 2005
Greer 1999 [46] KCI, keine ID	Druckgeschwüre — Stadium 3 oder 4 — Fläche $\geq 2\text{cm}^2$ und $< 100\text{cm}^2$	80	Quantitative Wund- dimensionen (Sur- rogat)	Multi- zentrisch USA	Greer KCI	Nein KCI: Studie wurde nicht fortgesetzt.	Abgebrochen Publikation nicht bekannt
Gupta 2001 [60]	Chronische Wunden	Keine Angabe	Quantitative Wund- dimensionen (Sur- rogat)	USA	Gupta	Nein	Unklar Publikation nicht bekannt
Lantis 2004 [59]	Spalthaut-gedeckte Wun- den	Keine Angabe	Qualitative Spalt- haut-Annahme durch den Empfän- ger	Multi- zentrisch USA	Lantis	Nein	Unklar Publikation nicht bekannt
McCarthy J 2005* [63]	Kompartmentsyndrom mit Fasziotomie der unteren Extremitäten	30	Wundheilung	USA	McCarthy J	Nein	In Durchführung
McCarthy M 2005* [64]	Ischämische Wunden der unteren Extremitäten	Keine Angabe	Zeit bis zur vollen Epithelialisierung der Wunde	UK	McCarthy M	McCarthy M: Zurzeit in Durchführung, Zwischenergebnisse sind nicht verfügbar	In Durchführung
Molnar 2004 [48] KCI-ID VAC 2001-00	Verbrennungen beider Hände Grad 2 bis 3	50	Quantitative Wund- dimensionen (Sur- rogat)	Multi- zentrisch USA	Molnar KCI	Nein KCI: Publikation ist geplant im Jahr 2005	In Durchführung
Niezgoda 2004 [49] KCI-ID VAC 2001-01	Druckgeschwüre — Torso- und Trochanter- Region — Stadium 3 und 4	214	Kompletter Wund- verschluss	Multi- zentrisch USA	Niezgoda KCI	Nein KCI: Publikation ist geplant im Jahr 2008	In Durchführung

Anhang C Hinweise auf nicht publizierte randomisierte Studien (Fortsetzung)

Studie Ggf. KCI-Identifikation	Patienten	Erwartete Anzahl Patienten	Zielparameter	Laut Abstrakt	Frage an	Antwort von	Stand November 2005
Orgill 2004 [50] KCI-ID VAC 2002-10	Chirurgische oder traumatische Abdominalwunden	116	Unterstützung des Verschlusses offener Abdominalwunden	Multi-zentrisch USA	Orgill KCI	Nein KCI: Studie wurde nicht fortgesetzt	Abgebrochen Publikation nicht bekannt
Stannard 2004 [52] KCI-ID VAC 2001-04	Hämatombildung nach osteosynthetischer Operation	100	Anzahl Hämatome, die chirurgische Maßnahmen erfordern	Einzel-zentrisch, USA	Stannard KCI	Stannard: Eigenständige, nicht abgeschlossene Studie KCI: Publikation ist geplant im Jahr 2008	In Durchführung
Stannard 2004 [53] KCI-ID VAC 2001-05	Operationswunden nach interner Osteosynthese von Kalkaneus-, Pilon-, oder Tibiakopffrakturen	300	Zeit, die für die Drainage erforderlich ist	Einzel-zentrisch USA	Stannard KCI	Stannard: Eigenständige, nicht abgeschlossene Studie KCI: Publikation ist geplant im Jahr 2008	In Durchführung
Stannard 2004 [54] KCI-ID VAC 2001-06	Schwere offene Frakturen mit großflächigen Wunden – Schweregrad ≥ 2	300	Postoperative unerwünschte Wirkungen	Einzel-zentrisch USA	Stannard KCI	Stannard: Eigenständige, nicht abgeschlossene Studie KCI: Studie wurde nicht fortgesetzt	Abgebrochen Publikation nicht bekannt
Vuerstaek 2004 [55] KCI-ID VAC VLU	Chronische Beingschwüre	60	Zeit bis zur kompletten Wundheilung	Einzel-zentrisch Niederlande	Vuerstaek KCI	Nein KCI: Publikation ist geplant im Jahr 2006	Abgeschlossen Publikation nicht bekannt
Walker 2005* [65]	Keine Angabe	48	Menge des Wundexsudates	Einzel-zentrisch UK	Walker	Nein	Abgeschlossen Publikation nicht bekannt

* Die Angaben des Jahres 2005 entsprechen nicht einem Publikationsjahr wie bei den anderen Autoren. Die Jahresangabe bedeutet hier das Jahr, in dem die Information auf der entsprechenden Internetseite abrufbar war oder – wie in einem Fall – das Jahr, in dem die Information mitgeteilt wurde.
ID: Identifizierungsnummer. KCI: Kinetic Concepts, Inc.

Anhang C Hinweise auf nicht publizierte randomisierte Studien (Fortsetzung)

In der Publikation von Ford 2002 [70] wird auf eine Studie verwiesen, die von einem Studienleiter (Orgill) in einem anderen Krankenhaus der gleichen Stadt durchgeführt werde. Es handelt sich dabei um die in der Tabelle aufgeführte Studie Bayer 2004. Von diesem Studienleiter ist auf Nachfrage keine Antwort eingegangen. Die Firma KCI hat allerdings in einem Antwortschreiben berichtet, dass die zwei oben genannten, von diesem Studienleiter geführten Studien (Bayer 2004, Orgill 2004) abgebrochen wurden.

Wu 2000 [20] stellt in seiner Publikation eine Fallserie vor und berichtet von einer geplanten randomisierten Studie. Inzwischen wurde bestätigt, dass diese randomisierte Studie abgeschlossen und als Mouës 2004 [24] publiziert wurde.

Anhang D Antworten der Autoren

Buttenschön 2001 [67]

Den 35 behandelten Patienten wurde nach der Behandlung mit beziehungsweise ohne Vakuumversiegelungstherapie ein Fragebogen zugeschickt. Es wurden 29 ausgefüllte Bogen innerhalb eines Zeitraums von 6 bis 14 Monaten nach Beginn der Behandlung zurückgeschickt. (Antwortschreiben vom 01.08.2005).

Frage: Verlief die Zeit nach der Operation mit Komplikationen? Antwort:

Gruppe	Ja	Nein	Art der Komplikationen (Mehrfachnennungen)
VVS	8	8	Entzündung der Wunde (1), Metallockerung (1), Schmerzen (6), Bewegungseinschränkung (6), Schwellung (1), Schwindel (1)
Kontrolle	2	13	Entzündung der Wunde (1), Metallockerung (1), Schmerzen (2), Bewegungseinschränkung (1)

Die Ergebnisse zeigen einen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Komplikationen werden in acht (von 16) Fällen in der VVS-Gruppe und in zwei (von 15) Fällen in der Kontrollgruppe angegeben. Bei der Art der Komplikation fallen die Häufigkeit der Schmerzen mit 6 vs. 2 und die Häufigkeit der Bewegungseinschränkung mit 6 vs. 1 auf.

Armstrong

Mit E-Mail vom 01.10.2005 wurde mitgeteilt, dass das Manuskript mit den Studienergebnissen der abgeschlossenen Studie zur Publikation in der Novemberausgabe 2005 von "The Lancet" angenommen wurde: "Armstrong DG, Lavery LA. Negative Pressure Wound Therapy Heals Wounds Faster than Standard Wound Care Following Partial Diabetic Foot Amputation: Results from a Randomised Multicentre Clinical Trial. Lancet. 2005."

Deva

Mit E-Mail vom 18.08.2005 wurde mitgeteilt, dass im Abstract von Heath 2002 [47] vorläufige Ergebnisse einer Studie bekannt gegeben wurden, die abschließend von Moisisdis 2004 [57] publiziert wurde. Darüber hinaus wurde mitgeteilt, dass eine zweite Studie abgeschlossen

wurde, die voraussichtlich im Jahr 2006 in der Zeitschrift "Plastic and Reconstructive Surgery" publiziert werden soll. Daten zu dieser Studie wurden nicht bereitgestellt.

Stannard

Mit E-Mail vom 15.08.2005 wurde mitgeteilt, dass zwei eigenständige Studien in Durchführung sind und eine Publikation für das Jahr 2008 geplant ist.

Anhang E Protokoll der wissenschaftlichen Anhörung

Ort: IQWiG, Dillenburger Straße 27, 51105 Köln

Datum: Dienstag, 10. Januar 2006

Beginn: 10:00 Uhr

Ende: 15:10 Uhr

Moderation: Prof. Sawicki

Tagesordnungspunkte

- 1) Einbezogene Studientypen
- 2) Studien bzw. Berichtsqualität, Kriterien
- 3) Patientenrelevante Zielgrößen
- 4) Anfragen an Autoren, Stellenwert
- 5) Armstrong-Studie 2005
- 6) Spezifische Indikationen
- 7) Standard-Wundbehandlung
- 8) Verschiedenes

Teilnehmer

Name	Institution
Prof. Dr. Matthias Augustin	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Katharina Biester	IQWiG
Ralf Bork	KCI Medizinprodukte GmbH, Walluf bei Wiesbaden
Prof. Dr. Ernst Chantelau	Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Dr. Dominik Dietz	IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach
Sebastian Froese	Bundesverband Ambulante Dienste und Stationäre Einrichtungen (bad) e.V., Essen
Dr. Sven Gregor	Klinik für Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Lehrstuhl Chirurgie I der Universität Witten/Herdecke (Externer Sachverständiger)
Julia Hommerich	IQWiG (Protokoll)
Dr. Thomas Karl	Städtisches Klinikum Karlsruhe, Chirurgische Klinik, Abteilung für Gefäßchirurgie
Dr. Kolominsky-Rabas	IQWiG (Ressortleiter Gesundheitsökonomie)
Julia Kreis	IQWiG
PD Dr. Stefan Lange	IQWiG (Ressortleiter Nichtmedikamentöse Verfahren)
Dr. Gerd Meißner	Carl-von-Basedow-Klinikum Merseburg, Bereich Querfurt
Dr. Frank Peinemann	IQWiG (Protokoll, Projektleiter N04-03)
Dr. Stefan Sauerland	Institut für Forschung in der Operativen Medizin der Universität Witten/Herdecke (Externer Sachverständiger)
Prof. Dr. Peter T. Sawicki	IQWiG (Institutsleiter)
Dr. Elmar Schäfer	Arbeitsgemeinschaft der Niedergelassenen Chirurgen in Hamburg
Dr. Claudia Simon	Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin
Dr. Adrienne P. S. Smith, MD	Kinetic Concepts, Inc. (KCI), San Antonio, Texas
Prof. Dr. Maximilian Spraul	Mathias-Spital und Jakobi-Krankenhaus; Medizinische Klinik III, Rheine
Jürgen Steiert	Konferenzdolmetscher AIIC, Bruchköbel
Prof. Dr. Hans-Ulrich Steinau	BG-Universitätskliniken Bergmannsheil, Bochum
Dr. Bruce C. Stouch, PhD	Philadelphia College of Medicine, Newton Square, Pennsylvania, USA
Dr. Walter Wetzel-Roth	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Berlin
Jutta Vesper	Konferenzdolmetscherin AIIC, Bonn
PD Dr. Christian Willy	Chirurgische Klinik BWK Ulm
Prof. Dr. Gernold Wozniak	Klinik für Gefäßchirurgie, Knappschaftskrankenhaus, Bottrop

Verfasser von Stellungnahmen

	Name	Institution	Vertreter
1	Armstrong, David G/ Lavery, Lawrence A	Center for Lower Extremity Ambulatory Research (CLEAR) at Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, Illinois, USA	Stouch, Bruce
2	Bork, Ralf	KCI Medizinprodukte GmbH, Walluf bei Wiesbaden	Anwesend
3	Chantelau, Ernst	Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	Anwesend
4	Daikeler, Richard	Bundesverband der Niedergelassenen Diabetologen, Mühlhausen	Kein Vertreter
5	Debus, Sebastian E	Allgemeines Krankenhaus Harburg, Abteilung Allgemein-, Gefäß- und Visceralchirurgie	Wozniak, Gernold
6	Dietz, Dominik	IKK-Bundesverband, Bergisch-Gladbach	Anwesend
7	Gollnick, Harald	Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Berlin	Augustin, Matthias
8	Jungkunz, Willi	Berufsverband der lymphologisch tätigen Ärzte Deutschlands e.V., Bad Mergentheim	Kein Vertreter
9	Kochanek, Ulrich	Bundesverband Ambulante Dienste und Stationäre Einrichtungen (bad) e.V., Essen	Froese, Sebastian
10	Manz, Joachim	Rhön-Klinikum, Berlin	Simon, Claudia
11	Meißner, Gerd	Carl-von-Basedow-Klinikum Merseburg, Bereich Querfurt	Anwesend
12	Reusch, Michael	Berufsverband der Deutschen Dermatologen, Hamburg	Augustin, Matthias
13	Schiffner, Roman/ Rheinberger, Paul	Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin	Kein Vertreter
14	Smith, Adrienne P S	Kinetic Concepts, Inc. (KCI), San Antonio, Texas, USA	Anwesend
15	Spraul, Maximilian	Mathias-Spital und Jakobi-Krankenhaus; Medizinische Klinik III, Rheine	Anwesend
16	Steinau, Hans-Ulrich	BG-Universitätskliniken Bergmannsheil, Bochum	Anwesend
17	Storck, Martin	Städtisches Klinikum Karlsruhe	Karl, Thomas
18	Sunder-Platzmann, Dirk	BKK Bundesverband, Essen	Kein Vertreter
19	Wetzel-Roth, Walter	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Berlin	Anwesend
20	Willy, Christian	Chirurgische Klinik BWK Ulm	Anwesend
21	Wozniak, Gernold	Klinik für Gefäßchirurgie, Knappschafts-krankenhaus, Bottrop	Anwesend
22	Zollmann, Philipp	Berufsverband Niedergelassener Chirurgen e.V., Hamburg	Schäfer, Elmar

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	Begrüßung und Einleitung durch Professor Sawicki
Sawicki	<p>Ich darf Sie ganz herzlich begrüßen zur wissenschaftlichen Anhörung für Vakuumversiegelungstherapie unseres Institutes. Das Wichtigste überhaupt ist die Teilnehmerliste, die habe ich hier in der Hand, da müsste man sich eintragen. Wir haben eine Verpflichtung, eine rechtliche Verpflichtung, zur Anhörung des Kuratoriums des Institutes. Das Institut hat ein Kuratorium bestehend aus 30 Mitgliedern. Die Mitglieder können mit einer 30-prozentigen Mehrheit eine solche Anhörung fordern. Das ist hier nicht geschehen, sondern wir führen aus eigenem Antrieb ohne Notwendigkeit, also ohne rechtliche Notwendigkeit, eine Anhörung durch, um bestimmte Aspekte der Stellungnahmen mündlich zu besprechen, die wir schriftlich bekommen haben. Bei einer entsprechenden Rechtsverordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses wird auch noch eine weitere Anhörung sehr wahrscheinlich durchgeführt, die sich auf andere Bereiche bezieht als die, die wir hier diskutieren. Wir diskutieren hier, und ich bitte, das sehr zu beachten, nur wissenschaftliche Aspekte vor dem Hintergrund der Vollständigkeit und der Richtigkeit der verwendeten Evidenz. Alles andere diskutieren wir hier nicht. Berufsrechtliche Aspekte sind auch wichtig, aber sie werden hier in diesem Rahmen nicht diskutiert werden können. Das, was wir diskutieren: Zunächst, ist der Vorbericht vollständig, fehlt eine gewisse Evidenz, fehlt eine Arbeit, die wir nicht berücksichtigt haben, und sind die vorhandenen Arbeiten, so wie sie hier beschrieben wurden, richtig interpretiert oder nicht? Diese beiden Aspekte können wir diskutieren. Was wir auch nicht diskutieren ist die grundsätzliche Methodik des Institutes, die spezifische Methodik schon. Die grundsätzliche Methodik wird einmal pro Jahr diskutiert, das wird in den ersten vier Monaten des Jahres passieren, und da sind Sie, sofern Sie dazu bereit sind, gerne eingeladen, daran teilzunehmen. Ich bitte Sie, grundsätzliche Aspekte der Methoden hier nicht zur Sprache zu bringen, sondern nur spezifische auf den vorliegenden Punkt zugeschnittene Fragestellungen. Die Methoden des Institutes müssen kongruent sein mit den Methoden des Gemeinsamen Bundesausschusses, die Hierarchie der Studien, die Beurteilung der Studien können Sie sich auch auf der entsprechenden Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses anschauen. Die Methoden sind im Oktober letzten Jahres vom Bundesgesundheitsministerium genehmigt worden, sie haben jetzt volle Gültigkeit und daran halten wir uns. Die Teilnehmer, die von uns eingeladen wurden, haben wissenschaftliche Stellungnahmen abgegeben. Es ist im Gegensatz zu NICE keine öffentliche Anhörung.</p> <p>Wir wollen diese schriftlichen Stellungnahmen, die Sie uns zugesandt haben, im Detail diskutieren, sodass mögliche Missverständnisse, mögliche Auslassungen oder mögliche Widersprüche zu anderen Arbeiten hier aufgedeckt werden können und wir sie dann bei unserem Abschlussbericht berücksichtigen können. Insofern ist die Voraussetzung für die Teilnahme die Abgabe einer wissenschaftlichen Stellungnahme. Jemanden zu vertreten macht keinen Sinn, weil wir hier nicht abstimmen werden. Trotzdem haben einige darauf bestanden, sich vertreten zu lassen. Wir haben nichts dagegen. Wenn jemand das gerne machen möchte, kann er jemanden vertreten, aber Sinn macht das nicht. Die weitere Voraussetzung für die Teilnahme ist die Abgabe einer Interessenskonflikterklärung, weil wir aufgrund der gesetzlichen Vorgaben gehalten sind, die fachliche Unabhängigkeit unserer externen Sachverständigen und der Verfasser von wissenschaftlichen Stellungnahmen zu belegen. Das können wir nur dann tun, wenn wir eine solche Erklärung erhalten. Wir unterteilen in externe Sachverständige mit einer belegten fachlichen Unabhängigkeit aufgrund der Selbsterklärung, die Sie ja alle dankenswerterweise ohne Probleme ausgefüllt haben, und in Vertreter von Interessen wie z.B. die herstellenden phar-</p>

Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung

mazeutischen Unternehmen oder auch Unternehmen, die bestimmte Geräte oder bestimmte Vorrichtungen herstellen. Die sind natürlich nicht unabhängig, die sind abhängig, das ist auch nicht schlimm, sie können, wie in den früheren Anhörungen ja auch, wertvolle Hinweise geben, aber wir müssen sie als solche kennzeichnen und das machen wir auch. Die Interessenskonflikterklärungen sind nicht öffentlich, sie werden aber allen, die zu dieser Anhörung eingeladen wurden, zugänglich gemacht. Sie können sich diese Interessenkonflikte kopieren. Sie sind im Sekretariat ausgelegt. Aber ich möchte Sie bitten zu berücksichtigen, dass diese Erklärungen vertraulich sind, nur zum internen Gebrauch bestimmt sind und nicht an Dritte weitergegeben werden dürfen. Wenn Sie diese mitnehmen oder abschreiben oder was auch immer damit machen, dürfen Sie das nicht weitergeben. Wenn Sie es trotzdem tun, müssen Sie die rechtlichen Folgen davon selber tragen.

Zum weiteren Ablauf würde ich Ihnen gerne jetzt darstellen, wie wir uns den Tag hier vorgestellt haben. Ich würde gerne mit Ihnen zunächst die Tagesordnungspunkte besprechen und die Fragen, ob Tagesordnungspunkte fehlen und sie dann gegebenenfalls ergänzen. Die Anhörungssprache aufgrund verschiedener Tatsachen, aber vor allen Dingen aufgrund unseres Kuratoriums, ist Deutsch. Das haben wir uns lange überlegt und wir bleiben bis auf weiteres dabei. Das ist keine einheitliche Meinung im Institut, es gab auch Kollegen die gesagt haben, das sollen wir auf Englisch machen. Aber es ist so, dass wir uns jetzt auf die deutsche Sprache beschränkt haben, einfach deswegen, weil gerade im Kuratorium einige Mitglieder nicht so die englische Sprache beherrschen, dass sie einer solchen Anhörung voll hätten folgen können. Das hat natürlich für die englischsprachigen Teilnehmer solcher Anhörungen dann den Nachteil, dass sie, was jetzt auch hier passiert, einen Dolmetscher benötigen oder eine Dolmetscherin. Zum Ablauf: Ich werde ganz kurz die einzelnen Verfasser der Stellungnahmen hier begrüßen und auch fragen, ob sie oder ein Vertreter anwesend sind. Dann würde ich gerne die einbezogenen Studententypen von denjenigen darstellen lassen, die die Arbeit vorbereitet haben, vor allen Dingen von Herrn Privatdozenten Lange und seinen Mitarbeitern. Wir würden dann die Berichtsqualitätskriterien als Punkt 2 besprechen. Wir würden den Stellenwert der Anfragen an Autoren noch einmal ansprechen, patientenrelevante Zielgrößen besprechen, das wäre dann die Methodik. Wir würden gerne, weil es eine wichtige Rolle spielt, außerhalb der vorher dargestellten Studien die so genannte Armstrongstudie als Extrapunkt ansprechen, die gerade in Lancet publiziert wurde, weil es die wichtigste und ja vielleicht sogar die beste Studie ist, die wir bisher haben und die einen entsprechenden Einfluss auf den Bericht haben wird. Wir würden spezifische Indikationen weiterer Studien ansprechen und wir würden dann zum Schluss auch noch über die Standardwundbehandlung sprechen. Und dann unter Punkt 8, Verschiedenes, würden wir die Aspekte besprechen, die Ihnen noch eingefallen sind.

Ich habe mir einen Zeitplan bis 15 Uhr vorgestellt, um 12 Uhr können wir gerne eine Pause machen. Dann die erste Frage an Sie: Gibt es zu dieser Tagesordnung Ergänzungspunkte? Möchten Sie einen Punkt vorziehen oder möchten Sie andere wesentliche Punkte hier einfügen? Das ist nicht der Fall. Unter den Teilnehmenden hier sind externe Sachverständige, mit denen wir von vorne herein zusammengearbeitet haben, Herr Gregor und Herr Sauerland. Von anderen externen Sachverständigen bzw. Interessensvertretern oder anderen Stellungnehmenden haben wir insgesamt 22 Stellungnahmen und die würde ich jetzt gerne kurz in alphabetischer Reihenfolge durchgehen. Dies kann durch eine kurze Vorstellungsrunde begleitet werden.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	Die erste Stellungnahme, zumindest alphabetisch, kam von Herrn Prof. Armstrong aus North Chicago. Gibt es jemanden, der ihn vertritt? Ja. What is your name?
	Vorstellung der Stellungnahmen und der Teilnehmer der Anhörung
Stouch	Bruce Stouch.
Sawicki	Die zweite Stellungnahme kam von der Firma KCI aus Deutschland.
Bork	Ralf Bork.
Sawicki	Herr Prof. Chantelau aus Düsseldorf hat uns eine Stellungnahme geschickt. Herr Daikeler, 2. Vorsitzender des Bundesverbandes Niedergelassener Diabetologen? Nicht anwesend. Herr Prof. Debus aus Hamburg? Nicht anwesend. Herr Dr. Dietz vom IKK-Bundesverband?
Dietz	Ist anwesend
Sawicki	Prof. Gollnick von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft?
Augustin	Der wird von mir vertreten, Augustin aus Hamburg.
Sawicki	Dr Jungkunz vom Berufsverband Lymphologisch tätiger Ärzte aus Bad Mergentheim? Nicht anwesend. Herr Ulrich Kochanek, Bundesverband Ambulanter Dienste und Stationäre Einrichtungen?
Froese	Vertreten durch mich, Froese ist mein Name.
Sawicki	Herr Manz von der Deutschen Krankenhausgesellschaft?
Simon	Wird vertreten durch mich, Simon.
Sawicki	Herr Dr. Reusch, Berufsverband der Deutschen Dermatologen?
Augustin	Der wird auch von mir vertreten.
Sawicki	Von der KBV: Dr. Schiffner und Dr. Rheinberger. Beide nicht anwesend. Dann von der Firma KCI aus den USA, Frau Dr. Smith. Welcome!
Smith	Thank you.
Sawicki	Herr Prof. Maximilian Spraul aus Rheine? Ist anwesend. Herr Prof. Steinau aus Bochum, nicht anwesend. Herr Prof. Storck aus Karlsruhe?
Karl	Der wird von mir vertreten, Karl, guten Morgen.
Sawicki	Herr Sunder-Plasmann vom BKK-Bundesverband? Nicht anwesend. Dr. Wetzel-Roth von der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie?

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Wetzel-Roth	Ja, anwesend.
Sawicki	Herr Dr. Willy aus Ulm?
Willy	Ich bin da.
Sawicki	Herr Prof. Wozniak von der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung?
Wozniak	Ja.
Sawicki	Herr Dr. Zollmann vom Berufsverband Niedergelassener Chirurgen?
Schäfer	Wird von mir vertreten, Elmar Schäfer aus Hamburg.
Sawicki	Herr Dr. Meißner, Merseburg.
Meißner	Der ist da.
Sawicki	Herzlich willkommen. Von unserem Institut können wir uns vielleicht auch ganz kurz vorstellen. Mein Name ist Peter Sawicki, als Stellvertreter PD Stefan Lange zur Linken und Herr PD Dr. Kolominsky-Rabas zu meiner Rechten. Frau Hommerich ist auf der anderen Seite.
Kreis	Mein Name ist Julia Kreis, ich arbeite auch in dem Ressort von Herrn PD Dr. Lange.
Biester	Mein Name ist Katharina Biester und ich bin auch wissenschaftliche Mitarbeiterin bei PD Dr. Lange.
Peinemann	Mein Name ist Frank Peinemann, ich arbeite als wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Herrn Dr. Lange.
	TOP 1: Einbezogene Studientypen
	TOP 2: Studien- bzw. Berichtsqualität, Kriterien
Sawicki	Ich würde gerne die Diskussion darüber eröffnen, welche Studientypen wir einbezogen haben und wäre dankbar, wenn Stefan Lange erst einmal darstellen könnte, welche Studientypen wir in diese Arbeit einbezogen haben.
Lange	Nach unserer Institutsmethodik und eigentlich ja auch nach dem allgemein bekannten wissenschaftlichen Stand sind für die Bewertung von Interventionen randomisierte kontrollierte Studien der Goldstandard, sodass wir uns primär in unseren Bewertungen auf solche Studientypen konzentrieren. Wir wussten im Vorfeld der Arbeit durch einige Vorrecherchen, dass das in diesem spezifischen Indikationsgebiet kein einfaches Unterfangen ist und dass die Evidenz bezüglich dieses Evidenzlevels, nämlich der Stufe 1, sehr begrenzt sein wird. Wir haben uns deshalb entschlossen, auch Studien der Evidenzstufe 2 und 3, d.h. kontrollierte Studien, mit einzubeziehen. Allerdings Studien mit einer zeitlich parallelen Kontrollgruppe. Der Grund dafür ist, dass nicht kontrollierte Studien

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	bzw. Studien mit historischen Kontrollen in aller Regel nicht zu interpretieren sind. Im Laufe der Zeit können sich die Gegebenheiten der weiteren Begleitbehandlung oder der Indikationsstellung, also der Patientenklientele, sehr stark verändern. Die Ergebnisse solcher Untersuchungen sind nicht ausreichend sicher interpretierbar, es sei denn, es handelt sich um einen so genannten dramatischen Effekt: Beispielsweise führt eine Erkrankung mit Sicherheit zum Tode und durch die Anwendung einer bestimmten Intervention kann man nur noch Heilungserfolge sehen. Wir sind nicht davon ausgegangen, dass das hier der Fall ist, das wäre gegebenenfalls zu diskutieren. Auf dieser Grundlage haben wir, wie Sie dem Vorbericht entnehmen konnten, eine ganze Reihe von Studien gefunden.
Sawicki	Wenn ich es noch einmal unterstreichen darf: Es ist nicht so, wie in einigen Stellungnahmen dargelegt, dass wir nur randomisierte Studien verwendet haben, sondern wir haben durchaus nicht randomisierte Studien verwendet, allerdings durchaus mit einer zuverlässigen Kontrolle, da es ja darum geht, zwei Dinge miteinander zu vergleichen. Das muss man nicht immer machen, wenn der Erfolg wie Herr Lange gesagt hat, dramatisch ist, aber aufgrund unserer Vorrecherche hatten wir nicht den Eindruck, dass der Erfolg dieser Therapie so dramatisch ist, dass dann alle Patienten auf einmal geheilt werden, wo man dann auf eine Kontrollgruppe aus augenscheinlicher Effektivität verzichten könnte.
Wetzel-Roth	Das Problem der historischen Vergleichsgruppe ist bekannt. Es gibt aber eine Ausnahme und das ist im Prinzip im Bereich der Herzchirurgie. Das Problem der sternalen Wundheilungsstörung bei medianer Sternotomie, die Methode ist seit 50 Jahren gleich. Das Klientel der Herzpatienten wird eher schlechter, und wir haben im Bereich der Mediastinitis einen solchen dramatischen Effekt. Es ist so, dass wir tatsächlich flächendeckend sowohl in Europa als auch in den außereuropäischen Ländern bei den Problemen der tiefen Mediastinitis, der tiefen sternalen Wundheilungsstörung, einen solchen Methodenwechsel haben. Es wird sehr schwer sein, eine prospektive, randomisierte Studie überhaupt noch ethisch zu vertreten. Die Sjögren-Studie hat sehr sauber dargestellt, dass die Mortalität in der Vakuumgruppe signifikant sinkt. Wir haben in der Nichtvakuumgruppe, in der historischen Gruppe, eine Mortalität von 37% und in der Vakuumtherapiegruppe 0%. Das sind Fakten, und ich glaube, dass in einem solchen Zusammenhang tatsächlich ein dramatischer Effekt gegeben ist, und ich bin der Meinung, dass in diesem Zusammenhang der historische Vergleich auch zugelassen werden kann, weil der Verzerrungseffekt relativ gering ist. Natürlich haben sich Methoden der Herzchirurgie verändert, aber es wird nach wie vor an Herz-Lungen-Maschinen operiert, besonders wenn es in einem Zentrum passiert, ist der Methoden-Shift in der Herzchirurgie nicht so dramatisch, dass man jetzt darauf, auf diesen Methodenwechsel, die Veränderung der Mediastinitis in der Mortalität...
Sawicki	Darf ich mal ganz kurz nachfragen? Was ist denn die Haupttodesursache nach einem herzchirurgischen Eingriff?
Wetzel-Roth	Multiorganversagen bei Sepsis.
Sawicki	Und diese Sepsis ist in der Sjögren-Studie durch diese Maßnahmen reduziert worden? Von 37 auf 0%?

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Wetzel-Roth	Auf 0!
Sawicki	Das haben wir aufgenommen.
Wetzel-Roth	Das ist einfach, ich akzeptiere und verstehe das Problem, dass man gerne von der Wissenschaftstheorie, die man ja hätte, dass man jetzt die Mediastinitiden vergleicht, in einer Zeitschiene. Wir haben ungefähr 1% von diesen schweren Mediastinitiden. An einem Zentrum in Deutschland haben wir 55.000 herzchirurgische Eingriffe per anno, d.h. wir können uns ausrechnen, wie viele tiefe sternale Wundheilungsstörungen das macht. Selbst wenn wir alle Zentren in Deutschland dazu bekämen, an einer solchen Studie teilzunehmen, würden wir in einer absehbaren Zeit nicht eine entsprechend saubere Studie hinkriegen.
Sawicki	Nein, das ist ja völlig richtig, was Sie sagen und das ist methodisch auch in der Philosophie der evidenzbasierten Medizin durchaus widerspiegelt, dass solche dramatischen Effekte ja keiner Kontrollgruppe bedürfen. Das haben wir ja mehrfach gesehen in der Geschichte der Medizin. Antibiotische Behandlung bei Meningitis, die Insulinbehandlung beim Coma diabeticum, da ist niemals eine randomisierte Studie gemacht worden. Trotzdem ist der Effekt nachweisbar.
Wetzel-Roth	Ich will noch einen Satz hinzufügen. Was mir an ihrem Bericht aufgefallen ist: Das Problem mit der Infektionskontrolle und das Problem des Bridging ist nicht ausreichend berücksichtigt worden oder von Ihnen anders interpretiert worden, als es für uns als täglich arbeitende Chirurgen relevant ist. Das Problem der Infektionskontrolle ist so groß, dass wir für uns bereits einen ungeheueren Fortschritt in einer Methode sehen, wenn wir diese Infektion kontrolliert ablaufen lassen können. Und wenn wir z.B. in einem Verfahren, wo wir vorher fünf oder zehn Prozeduren vornehmen mussten, um diesen Thorax wieder zu verschließen, nur noch eine oder zwei Prozeduren vornehmen; dann ist das für uns aus chirurgischer Sicht ein immenser Fortschritt.
Sawicki	Ich fasse zusammen: Der Effekt bei der Mediastinitis der Vakuumtherapie ist so groß, dass eine Kontrollgruppe zu einer fehlerfreien Wahrnehmung dieses Effektes nicht notwendig ist.
Wetzel-Roth	Ja, kann man so sagen.
Sawicki	Dazu Wortmeldungen? Herr Sauerland.
Sauerland	Die Zahlen, die Sie ansprechen beziehen sich auf die Mortalitätsdaten in der Studie von Sjögren et al. 2005, in der eine Mortalität von 0% versus 15% beschrieben wird, also nicht ein so großer Effekt, wie Sie es bezeichnet hatten. Die Studie hat eine historische Vergleichsgruppe. Das Problem in dieser Studie ist allerdings, dass auch die Verteilung der Risikofaktoren deutlich unterschiedlich ist; in der Tabelle 2 als "El Oakley Class" bezeichnet.
Wetzel-Roth	Ja, die VAC-Gruppe ist viel kränker, die ist doppelt so krank.
Sauerland	Es macht auf jeden Fall einen Vergleich sehr schwierig.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Wetzel-Roth	Das erhöht ja den Effekt in Richtung VAC. Und es ist richtig, dass Sjögren da zwei Artikel veröffentlicht hat, aber die relevante Studie ist die "Clinical outcome after poststernotomy mediastinitis...". Wenn Sie das nämlich lesen, dann lesen Sie auch genau in dem Text der Diskussion, warum diese andere Publikation erfolgt ist. Worauf ich aber Wert lege, ist etwas ganz anderes. Es wird sehr dezidiert in dem Kommentar beschrieben, warum man diesen Shift oder diesen Methodenwechsel vorgenommen hat. Und es wird da ein historischer Ablauf beschrieben, wie es zum Umstieg auf die Vakuumtherapie gekommen ist. Und wenn man das verstanden, wenn man das gelesen hat, dann weiß man, warum sie zitieren, dass es sehr schwer sein wird, aus ethischen Gründen und aus medikolegalen Gründen eine solche randomisierte Vorgehensweise zu wählen. Im Übrigen wird genau auch auf das Problem des historischen Vergleichs hingewiesen, und Sie betonen, dass es eben keinen Methodenwechsel gegeben hat, den man jetzt noch hätte unterstellen können, aber Sie sagen, dass Sie ihn nicht vorgenommen haben, also ist diese Verzerrung durch den historischen Vergleich in meinen Augen zu vernachlässigen.
Sawicki	Wie ist denn nun wirklich der Mortalitätsunterschied, 37 oder 15%? Das lässt sich ja feststellen, was da in der Arbeit steht.
Wetzel-Roth	37% reduzierte Mortalität. Die 90-Tage-Mortalität ist in der VAC-behandelten Gruppe deutlich niedriger, obwohl diese Patienten kränker sind. Sie haben eine höhere Anzahl an Nierenversagen, sie haben eine höhere Frauenquote, sie haben eine schlechtere Prognose. In der VAC-Gruppe gibt es mehr Diabetiker, mehr Obesity, mehr COPD, mehr schlechte linksventrikuläre Ejektionsfraktionen.
Sawicki	Was ist denn jetzt mit den Daten? Ist das denn 15 oder 37%, das muss man doch feststellen können.
Wetzel-Roth	Immunsupprimierte sind in der VAC-Therapiegruppe höher. Prozenste stören mich auch immer etwas, aber es sind deutlich über 30%. Hier steht es: "The failure rate to first-line treatment with vacuum-assisted closure and conventional treatment were 0% and 37.5%, respectively."
Sawicki	Auf welche Publikation beziehen Sie sich jetzt?
Wetzel-Roth	"Clinical outcome after poststernotomy mediastinitis: vacuum-assisted closure versus conventional treatment."
Sawicki	Annals of Thoracic Surgery 2005; 79, Seite 2049 bis 2055.
Wetzel-Roth	Richtig.
Sawicki	Ich lese das vor: "The 90-days mortality was 0% in the vacuum-assisted closure group and 15% in the conventional treatment group."
Wetzel-Roth	Das Problem ist ja die 90-Tage-Mortalität, Leute mit einer tiefen Mediastinitis sind krank, die sterben auch so. Dann nehmen wir als Hauptkriterium die 90-Tage-Mortalität. Dann sind das nur 15%.
Sawicki	Das sind 15, also die 15% die bezweifeln Sie nicht?

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Wetzel-Roth	Die bezweifle ich nicht.
Sawicki	<p>Ok, das heißt, man müsste jetzt sich anschauen, ob aufgrund von Begleitdaten dieser Unterschied in der Mortalität von 15% nach 90 Tagen so groß ist, dass man ihn nicht als ein zufälliges Ereignis oder ein verzerrtes Ereignis betrachten würde.</p> <p>Übrigens, zum Protokoll, das hab ich noch nicht gesagt. Wir machen hier eine Doppelprotokollierung, und das werden wir dann hinterher miteinander abgleichen.</p>
Steinau	Die reine Mortalität mit den 90 Tagen erfasst nicht so ganz die deutsche Realität. Wir haben Erfahrung mit 115 solcher Sternum-Osteomyelitiden, die im Schnitt nach 226 Tagen uns zugewiesen werden, weil man nicht in der Lage ist, diese Wunden zu verschließen. Es sollte auch mit rein, dass die Möglichkeit, solche Wunden überhaupt in einer 90-Tage-Situation zu verschließen, flächendeckend nicht gegeben ist.
Wetzel-Roth	Ich stimme dem ausdrücklich zu, was Prof. Steinau sagt, aber das Problem bei dieser Sjögren-Studie ist ja noch etwas anderes. Man ist nämlich hergegangen und hat tatsächlich die harten Daten genommen. Nicht der chronischen Sternum-Osteomyelitis, sondern der akuten Poststernotomie-Mediastinitis. Das ist eigentlich eine noch sauberere Eingrenzung des Krankheitsbildes. Würden wir alle sternalen Wundheilungsstörungen in eine Gruppe zusammenfassen, dann hätten wir eine Mixtur von verschiedenen Krankheiten. Diese Studie ist eigentlich sehr selektiv und hat meines Erachtens, obwohl sie unterpowert scheint, eine hohe Aussagekraft, das ist eigentlich mein Statement.
Sawicki	Ja natürlich, das habe ich verstanden, und es wird auch so protokolliert. Es geht jetzt darum, ob dieser Unterschied in der Mortalität bzw. in der Heilungsrate auch hätte zufällig auftreten können oder durch Verzerrung hätte auftreten können oder nicht. Da muss man sich die Begleitdaten anschauen, das haben wir bisher nicht gemacht, das werden wir nachholen.
Lange	Wir haben es deshalb nicht gemacht, weil diese Studie nicht unseren Evidenzkriterien entsprochen hat, und ich meine, es ist ja nicht die einzige Studie, Herr Wetzel-Roth. In der Arbeit von Sjögren werden ja andere Studien zitiert, auch kontrollierte Studien, deren Effekt nun nicht so dramatisch ist, wie Sie ihn gerade geschildert haben, dies sogar umgekehrt. Jetzt können wir natürlich diskutieren, ob es sich um die gleiche Indikationsstellung handelt. Herr Körfer hat eine Arbeit publiziert, dass theoretisch eine entsprechende Studie möglich ist, um diesen Effekt abzusichern. Die ist nur nicht monozentrisch möglich, weil die Krankheit so selten ist. Aber möglich ist es schon. Und warum werden denn keine multizentrischen Studien durchgeführt, um hier wirklich sicher zu gehen? Diese Frage muss man sich gefallen lassen.
Sawicki	Für uns ist jetzt wichtig, ob dieser Mortalitätsunterschied auch hätte zufällig oder verzerrt auftreten können. Ob der so groß ist, dass eine solche Verzerrung als sehr unwahrscheinlich erscheint. Man muss nicht immer kontrollierte Studien für den Beleg eines Effektes zeigen, wenn der Effekt sehr groß ist.
Wetzel-Roth	Es gibt einen psychologischen Effekt für jeden Chirurgen, wenn er so ein Problem hat, dann will er das Problem lösen und zwar möglichst schnell. Und er will es möglichst schnell vom Tisch haben. Und das nun noch in die Studie einzuschleusen, ist nicht gera-

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	de das, was sich jeder Chirurg an erster Stelle wünscht.
Sawicki	<p>Herr Kollege Wetzel, das höre ich in allen Unterausschüssen. Z.B.: Nein, so wie wir das machen, das geht überhaupt nicht kontrolliert. Das sagt jeder für sich, wir haben einen Patienten, wir haben ein Problem, wir haben eine potenzielle Lösung und wir können eine Kontrollgruppe nicht verkraften mit unserer ärztlichen Einstellung. Das nimmt jeder für sich in Anspruch, und ich verstehe das auch, ich versteh das sehr gut, aber man macht dadurch Fehler, ganz klar.</p> <p>Gibt es weitere Wortmeldungen zu einbezogenen Studientypen bzw. gibt es noch weitere Wortmeldungen zu der bisher diskutierten Sjögren-Studie?</p>
Wozniak	<p>Unter Ziele der Untersuchung war ja nun dezidiert dargestellt, was das Ziel dieser Studie sein sollte und wie da vorgegangen wird. In klarer kurzer Form. Da findet sich nun auch der Passus, dass die Nutzenbewertung aus einer Gegenüberstellung, Abwägung von erwünschten und unerwünschten Nebenwirkungen besteht. Mit diesem Satz in der Eingangsdarstellung kann ich überhaupt nicht nachvollziehen und verstehen, warum nicht wenigstens auf diese Situation bezogen wurde, und alle anderen Studien außer Level 1 inkludiert worden sind. Da verstehe ich die prinzipielle Haltung nicht, also von daher eine reine Frage zur Methodik. Sehen Sie, unerwünschte Nebenwirkungen einer Methode tauchen auf bei der Anwendung einer Methode, unabhängig davon, ob sie unter randomisierten Bedingungen angewandt wird oder nicht. Das Meldewesen für unerwünschte Arzneimittelwirkung betrifft immer den Einzelfall. Das heißt, wenn in einer solchen Stellungnahme unter Ziel der Untersuchung beschrieben wird, dass es hier auch um die Abwägung von erwünschten und unerwünschten Nebenwirkungen geht, in der gesamten weiteren Darstellung aber alle Studien, die alle diese Sachen auch beinhalten, herausgelassen werden zu Gunsten der Darstellung Level 1, wobei das mit Randomisierung überhaupt nichts zu tun hat, kann ich diesem Punkt nicht folgen.</p>
Sawicki	<p>Es geht um seltene negative Ereignisse, die man bei solchen Studien gegebenenfalls übersehen würde, einfach aufgrund der Seltenheit.</p>
Lange	<p>Im Rahmen solcher systematischer Übersichten ist die Erfassung von unerwünschten Ereignissen, insbesondere seltener Art, ein großes Problem. Für dieses Problem gibt es in der Fachwelt keine Lösung. Der wesentliche internationale Kongress, der sich mit solchen Arbeiten, wie wir sie hier getan haben, beschäftigt, ist das Cochrane Colloquium. Wie soll man jegliches Signal, jegliches Erwähnen quasi einer unerwünschten Wirkung einer Methode auf systematische Weise erfassen? Man müsste nicht nur die Weltliteratur sozusagen in Gänze bewerten, sondern quasi eine Internetrecherche durch Google machen. Das ist der eine Punkt, das ist also im Prinzip nicht mehr durchführbar. Der zweite Punkt, der meines Erachtens aber der Wesentlichere ist: Randomisierte Studien, um Effekte von systematischen Verzerrungen abgrenzen zu können, sowohl für erwünschte, als auch in gleicher Weise für unerwünschte Ereignisse gelten zu lassen. Wie kann ich bei einem unerwünschten Ereignis einen Effekt auf Basis einer nicht randomisierten oder gar unkontrollierten Studie interpretieren, wenn ich das bei einem erwünschten Effekt nicht sagen kann? Unerwünschte Ereignisse sind häufig reziprok zu den erwünschten Ereignissen. Mortalität ist beispielsweise ein Wirksamkeitskriterium an sich, dennoch sind wir uns alle einig, dass es unerwünscht ist. Also wenn ich es einfach nur umdrehe, mache ich daraus ein unerwünschtes Ereignis und kann da nicht plötzlich eine andere</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	Methodik anwenden.
Willy	Also ich verstehe ihren Einwand und ihre Ausführung komplett überhaupt nicht, weil sie ja mit dem was Sie geschrieben haben nicht übereinstimmt.
Sawicki	Ich erkläre es Ihnen eben. Es geht um seltene Ereignisse, nicht um negative, sondern um seltene Ereignisse.
Willy	Ich habe es nicht inhaltlich nicht verstanden, sondern ich verstehe nicht, dass er es gesagt hat. Weil genau das haben Sie ja gemacht. Sie haben sich bei der Untersuchung der Effekte an Evidenzlevel 1 und 2 gehalten, haben aber auf der Suche nach Komplikationen und Nebenwirkungen eigentlich alles genommen, was die Weltliteratur hergibt. Im Bericht beziehen Sie sich auf Case Reports, teilweise mit N = 1. Also das, was Sie gerade eben gesagt haben, das verstehe ich zwar inhaltlich, aber Sie haben das anders gemacht.
Sauerland	Man muss in dem Bericht zwischen der Einleitung und dem Ergebnisteil unterscheiden. In der Einleitung wird die Methodik der VAC genauer erklärt, dort werden mögliche, zum Teil einfach beobachtete Nebenwirkungen dargestellt, ohne jetzt den Kausalzusammenhang zu betrachten. Diese Einleitung ist nicht Teil der Ergebnisse. In den Ergebnissen nehmen wir nur Bezug auf die eingeschlossenen Studien, von daher messen wir Vor- und Nachteile der Therapie mit gleichem Maß. Das ist eine faire Methode.
Wozniak	Von acht Studien, die in dem kleinen Passus zu den Nebenwirkungen dargestellt werden, sind fünf Ihre eigenen Studien, die Sie zur Datenextraktion nicht akzeptieren, wohl aber in der Darstellung von Nebenwirkungen beschreiben. Sie legen die Studie an mit Level 1, planen diese Studie mit Zielkriterien, Subgruppenanalysen, Metaanalysen, Sie stellen das dar, das finde ich sehr sauber nachvollziehbar. Innerhalb der Darstellung selber fällt Ihnen auf, dass die Datenlage so schlecht und so dünn ist, dass Sie das gar nicht durchführen können. Sie gruppieren Zielkriterien um, man stolpert über Zielkriterien, Wundheilungszeiten, die irgendwie auch nicht genau definierbar sind. D.h., man reagiert hier Ihrerseits schon durchaus auf die schlechte Datenlage, behält aber diesen Level 1 bis zum Ende fort. Das ist irgendwie nicht nachvollziehbar für mich.
Sawicki	Sollen wir auch ausführlich diskutieren.
Augustin	Es ist eine sehr sorgfältig recherchierte Arbeit, die als systematische Übersichtsarbeit so absolut zustimmungsfähig ist. Die ursprüngliche Aufgabe, so wie ich sie verstanden habe ist die Nutzenbewertung der Vakuumtherapie. Abgesehen von der Frage der Nutzen-Operationalisierung ist es so, dass man hier den Haupteckenerkenntnisgewinn über den Nutzen der Therapie nicht aus dem Ultrafiltrat der randomisierten oder der kontrollierten Studien gewinnt, sondern aus der weitaus größeren Anzahl von Arbeiten, die es auch noch gibt und inklusive auch der Empirie die wir im Umgang mit dem Verfahren haben. Ich sehe große Probleme bei der Nutzen-Risiko-Abwägung, wenn etwaige Risiken und Erkenntnisse auch über Nebenwirkungen, die patientenrelevant sind, die aber in den wenigen RCTs berichtet werden, vielleicht nicht auftauchen. Und da frage ich Sie, nehmen Sie das bewusst in Kauf, und ist das sinnvoll bei der Nutzenbewertung, eine solche Ausklammerung vorzunehmen, ganz abgesehen von den Erkenntnissen zur Wirksamkeit.
Lange	Wir haben uns nicht auf Level 1 fokussiert, sondern wie eingangs dargestellt auf Level 2, sogar im Prinzip auf Level 3. Wir haben nicht an unerwünschte Wirkungen ein anderes

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	<p>Maß angelegt. Wir haben mögliche in der Literatur beschriebene Probleme dargestellt. Sie haben selber in Ihrer Stellungnahme manche Tabellen kritisiert, in denen lauter Nullen stehen. Dafür können wir nichts. Wenn es einfach nicht beschrieben ist in den Studien, ist es ja nicht das Problem derjenigen, die die Studie bewerten, sondern es ist einfach nicht beschrieben.</p> <p>Wenn Sie die Zusammenfassung gelesen haben, werden Sie feststellen, dass wir uns sehr zurückhaltend zu unerwünschten Wirkungen der Vakuumversiegelungstherapie geäußert haben, was uns übrigens auch in Stellungnahmen wiederum vorgeworfen wird. Dass man den wissenschaftlichen Hintergrund in einer Einleitung beschreibt und sich nicht alleine auf Level 1 und 2 reduziert, sondern gegebenenfalls auch Übersichtsarbeiten, pathophysiologische Grundlagen und Ähnliches mit einbezieht, ist, glaube ich, guter wissenschaftlicher Stil.</p> <p>Wir haben in der Bewertung sowohl der erwünschten als auch der unerwünschten Wirkungen nicht unseren vorab gesteckten Plan verlassen. Wo wir ihn verlassen haben, haben wir dies transparent dargestellt: Zum Zielkriterium "Verkürzung der Wundheilungszeit" wurde das Surrogat "Reduktion der Wundfläche" einigermaßen konsistent in den entsprechenden Studien dargestellt.</p> <p>Warum verlassen wir uns in der Nutzenbewertung nicht auf die Empirie in der Anwendungssituation. Das hat einen einfachen Grund. Wir versuchen in unseren Empfehlungen, die Unsicherheit möglichst gering zu halten. Und jetzt muss man die Unsicherheit abwägen, die aus einer unkontrollierten Studie bezüglich der dort beobachteten Effekte entsteht, gegenüber der Unsicherheit aus einer begrenzten Evidenzlage aus randomisierten Studien. In den randomisierten Studien kann ich aber immerhin die Beobachtungsunterschiede interpretieren. Das ist ein Abwägungsprozess, den wir im Sinne einer auch international verbreiteten Methodik gewählt haben, eben den Nutzen tatsächlich nur anhand von Studien zu eruieren, die von ihren Ergebnissen her auch interpretierbar sind.</p>
Willy	Sie haben einzelne Studien, die reine Case Reports sind, und das ist Evidenzlevel 4. Haben Sie die gewählt oder haben Sie die nicht gewählt?
Sauerland	Sie werden in der Einleitung zitiert, aber sie sind nicht Teil der Ergebnisse. Sie finden auch keinen Eingang in die Zusammenfassung.
Willy	Im Ergebnisteil werden die aber beschrieben, also Gwan-Nulla wird zum Beispiel zitiert. Sie zitieren mehrere Arbeiten, das sind reine Case Reports.
Lange	Im Hintergrund in der Einleitung, nicht im Ergebnisteil.
Willy	Ich nutze die Zeit und schau da lieber noch einmal nach, bevor ich etwas Falsches sage.
Sawicki	Bei Nebenwirkungen, die schwerwiegend sind, oder bei Ereignissen, die schwerwiegend sind und die negativ sind, nicht bei der Nutzenbewertung, kann man durchaus runtergehen ohne den Primäranspruch auf eine kontrollierte Studie zu verlangen. Das machen wir auch. Beispiel Rhabdomyolyse bei Statinen.
Wozniak	Sie haben gesagt Level 3. Sagen Sie mir welche Arbeit?

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Lange	Wir haben keine dazu gefunden. Das wären Fall-Kontroll-Studien gewesen.
Wozniak	Ja, weil Sie gesagt haben, Sie haben auch Level 3 zugelassen.
Lange	Theoretisch. Hätten wir zugelassen, wenn wir sie denn gefunden hätten.
Wozniak	Also in den 18 Arbeiten, die extrahiert wurden, befindet sich ausschließlich Level 1.
Lange	Und 2.
Wozniak	Und 2, aber verschwindend gering?
Lange	Nein, etwa pari pari.
Wozniak	Der Auftrag ist eine transsektorale Nutzenbewertung, und letztendlich ist es so, dass die Versorgungsrealität der chronische Wundpatient ist. Die größte Anzahl der Studien betrifft letztendlich akute Wunden bei stationären Patienten. Die Datensituation zeigt akute Wunden bei stationären Patienten und weniger die chronischen Wunden bei ambulanten Patienten. Man kommt zu einer Zusammenfassung, die ich erst mal kritisieren will. Für die transsektorale Situation dieser Bewertung liegt überhaupt keine Basis vor.
Sawicki	Wir haben eine gezielte Fragestellung vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu einer sektorbezogenen, sondern zu einer transsektoralen Bewertung. Der Auftraggeber kann nicht vorhersehen, wie die Studienlage ist, weil das ja das Ergebnis der Arbeit ist. Wir müssen entsprechend beschreiben, was wir finden. Wenn es nur Studien aus dem stationären Bereich gibt, dann kann man nur zu solchen Studien Stellung nehmen. Dann kann gesagt werden, dass eben Daten aus dem ambulanten Bereich nicht ausreichend vorliegen. Das hat eine entscheidende Bedeutung vor dem Hintergrundentscheid des Gemeinsamen Bundesausschusses, weil Sie ja wissen, dass der Erlaubnisvorbehalt und der Verbotsvorbehalt sektorbezogen jeweils unterschiedlich beurteilt wird. Also es kann durchaus sein, dass die wissenschaftliche Beurteilung zwar so ausfällt, aber auf die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bei stationärer Therapie einen anderen Effekt hat als bei ambulanter Therapie.
Wetzel-Roth	17 Studien wurden zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Das steht auch in ihrem Flussdiagramm, das fand ich sehr schön gemacht. Hinten in Ihrer Literaturliste führen Sie aber 18 auf.
Lange	In der Liste hinten sind 18 Publikationen, wobei sich 2 Publikationen auf 1 Studie beziehen. Wir haben 18 Publikationen zu 17 Studien.
Wetzel-Roth	Das müssten wir dann irgendwo beschreiben.
Lange	Ja, ist auch beschrieben in der Auflistung der Studien.
Willy	Sie hatten ja vorher nach dramatischen Effekten gefragt. Das war ja eigentlich der initiale Punkt.
Sawicki	Zu den unkontrollierten Studien, ja.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Willy	Sie hatten die Frage nach Studien gestellt, in denen eventuell dramatische Effekte beschrieben worden sind.
Sawicki	Nein, es geht nicht darum, ob in Studien dramatische Effekte beschrieben werden, sondern dass der Effekt einer Intervention so groß ist, dass man keinen Erkenntnisfehler durch das Weglassen der Kontrollgruppe macht.
Willy	Es gibt einige Literaturhinweise dafür, dass dramatische Unterschiede im Gesamtverlauf bestehen, und darauf wird also in dem gesamten Vorbericht nicht eingegangen.
Sawicki	Das ist ein Missverständnis. Es geht nicht darum, ob in einer Studie z.B. in einer Fall-Kontroll-Studie oder in einem Fallbericht ein dramatischer Effekt beschrieben wird. Z.B. wenn ein Arzt beschreibt, ich hab jetzt 20 Patienten, die schon kurz vor der Amputation standen und nach der Behandlung ist keiner amputiert worden. Das wäre ein dramatischer Effekt. Es geht darum, ob der Effekt überhaupt insgesamt so dramatisch ist, dass man keine Kontrollgruppe braucht.
Willy	Es ist beschrieben worden, dass Kinder mit augenfälligen Weichteilveränderungen im Bereich der Beine oder der Extremitäten, die maligne entarten und zwar im frühesten Lebensalter, eigentlich in der Vergangenheit nicht operiert werden konnten. Man musste bewusst diese maligne Entartung in Kauf nehmen, weil dieses unkooperative Patientengut nicht ausreichend immobilisierbar war und man ein höheres Lebensalter abwarten musste. Und jetzt eben aufgrund der Vakuumtherapie ist eine frühzeitigere Resektion dieses potenziell maligne entarteten Gewebes möglich und eine frühzeitige plastische Deckung oder eine Mesh-Graft-Deckung dieser Defekte ist dadurch möglich geworden, dadurch dass man das eben versiegelt und das Gewebe dadurch etwas besser anmodelliert und festgehalten wird. Das ist halt nicht im Rahmen einer Studie bislang beschrieben, sondern einfach als Erfahrungsbericht anhand einiger Patienten dargestellt worden. Das sollte man auf jeden Fall auch mit aufnehmen.
Sawicki	Klar, das ist ja der Punkt. Es gibt dramatische Aspekte.
Willy	Die Behandlung von Frauen mit dem Rokitansky-Syndrom ist ein weiterer Punkt, also einer kongenitalen Vaginalatresie, bei denen im Lebensalter von 15-20 Jahren ein Vaginaaufbau stattfindet. In der Originalarbeit ist beschrieben, dass eben aufgrund des Einsatzes der Vakuumversiegelung dieser Aufbau vereinfacht ist und mit einer weitaus geringeren Rate an Problemen. Bei bestimmten Weichteilsarkomen ist in der Regel das ideale therapeutische Verfahren eine intraoperative Radiotherapie. Diese intraoperative Radiotherapie ist aber nur in ganz wenigen Zentren in Deutschland möglich. Und auch hier ist es mit der Vakuumversiegelung möglich, nach der Resektion des Weichteilsarkoms diesen Defekt mit eingelegten radioaktiven Materialien so zu verschließen, dass die Radiotherapie bei versiegelter Wunde möglich wird und damit auch in Kliniken möglich ist, die über diese zentrumseigene Technik nicht verfügen.
Sawicki	Es gibt durchaus Unterindikationen, wo der Effekt so groß ist, dass bestimmte Therapien gar nicht möglich werden oder die Effekte der Therapien so groß sind, dass man sich eben auf eine Fallbeschreibung beschränken kann. Das werden wir noch einmal aufneh-

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	men unter dem Punkt 6: Spezifische Indikationen.
Karl	Gibt es eine Indikation, wo die Vorteile der Vakuumbehandlung so augenscheinlich sind, dass eine Kontrollgruppe verzichtbar ist. Als Beispiel: Infektionen der peripheren Bypass-Chirurgie, in der Gefäßchirurgie mit alloplastischem Material. Herr Debus hat sich dementsprechend in seiner Stellungnahme darauf bezogen. Es gibt Studien, in denen für den Patienten eine erhebliche Bedrohung für die betroffene Extremität dargestellt wird, also im Bezug auf Extremitätenerhalt, das traditionelle oder das standardisierte Vorgehen war immer die Entfernung des infizierten Grafts mit dem Risiko, dass es dann zu einer nicht mehr revascularisierbaren Extremität kommt und die Extremität amputiert werden muss. Die Mortalität beträgt im Regelfall zwischen 10-30%. In den vorliegenden Studien gab es keine Patienten, die unter der Vakuumtherapie verstorben sind, und der Beinerhalt war in der Größenordnung von 90 teilweise 100%. In der historischen Kontrollgruppe liegt er ungefähr nur bei 50%. Eine Anwendung der Vakuumtherapie ist bei freiliegenden Gefäßen vor allem im Anastomosenbereich. Kliniken, die dieses Verfahren anwenden haben alle ähnliche Ergebnisse und dementsprechend wird in diesen Kliniken das inzwischen als Standard oder Methode der ersten Wahl betrachtet und auch durchgeführt, weil die Ergebnisse so deutlich besser sind, dass es eigentlich nicht mehr zu rechtfertigen ist, dieses Verfahren diesen Patienten vorzuenthalten.
Sawicki	Also ich werte ihren Beitrag jetzt so, dass Sie meinen, wir sollten noch einmal nachschauen ob in spezifischen Unterindikationen die Effekte unkontrollierter Studien so dramatisch sind, dass man sie berücksichtigen müsste. Dann würde ich gerne darum bitten, dass wir das unter dem Tagesordnungspunkt 6 noch einmal aufführen, welche Indikationen das sind, und dann würde man gegebenenfalls noch eine diesbezügliche Nachrecherche machen und das noch einmal beurteilen.
Augustin	Tut mir leid, aber ich muss da noch einmal anknüpfen, aber die methodische Frage dazu, mit welcher Vorgehensweise, nach welchem Algorithmus haben Sie geprüft, ob es solche wie eben geschilderte besondere Indikationen gibt. Das ist nämlich hier nicht erwähnt in den Methoden. Sie haben ja davon gesprochen, es gibt möglicherweise dramatische Effekte, die in den RCTs/ CCTs nicht drinstehen. Sind es auch Berichte vom Hörensagen? Sind es sämtliche andere untersuchte Arbeiten, die da drin sind? Wo kommen die her? Was ist der Standard?
Sawicki	Das ist das Ergebnis der Stellungnahmen.
Augustin	Aber bislang haben Sie daran noch nicht gearbeitet und haben die 200 sonstigen Arbeiten, Fallberichte durchgeforstet auf der Suche nach gerade solchen besonderen Berichten.
Lange	Selbstverständlich haben wir Literatur gesichtet und haben auch Effekte betrachtet, also jetzt beispielsweise die Poststernotomie-Mediastinitis. Wobei man sagen muss, dass es da einige Literatur zu gibt, deren Ergebnisse eben nicht so dramatisch sind. Es gibt nicht nur die eine Arbeit von Sjögren, die nun gerade ganz aktuell erschienen ist im Prinzip auch erst in unserem Nachrecherchezeitraum. Was Effekte angeht, wie sie gerade Herr Willy im Hinblick auf so extrem seltene Indikationen beschrieben hat, ist natürlich im Rahmen einer solchen systematischen Übersicht schwierig. Man muss ja eine solche Arbeit auch in einem vertretbaren Zeitraum beenden

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	können und das, was Sie jetzt gerade sozusagen mit Ihrer Frage letztendlich fordern, nämlich die gesamte Weltliteratur, und zwar die gesamte Literatur an sich durchzusichten, ob man denn unter Umständen einen Fall findet, von dem man sagen könnte, es sei eine dramatische Entwicklung, ist nicht mehr leistbar. Dann muss man sagen, ist dieses gesamte Instrument hinfällig. Das Institut ist nicht das Einzige, das weltweit so operiert, sondern das hat sich ja offenbar in vielen andern Ländern als Standard herausgestellt. Hier ist das ist nicht leistbar, sie können nicht sozusagen die gesamte MEDLINE durchschauen, EMBASE und vielleicht auch das Internet, um eben diesen einen Kasus zu finden.
Augustin	Im Ergebnisteil des abschließenden Berichtes wird da das auftauchen, was hier eben an besonderen Indikationen gesagt wurde, ungeachtet dessen, was Sie bisher recherchiert haben?
Lange	Der Abschlussbericht wird eine Würdigung der Stellungnahmen und auch der Anhörung beinhalten.

TOP 3: Patientenrelevante Zielgrößen

Sawicki	Wir werden uns anschauen, ob es spezifische Indikationen gibt, wo der Effekt so dramatisch ist, dass der aufgrund von Fallberichten nicht zur Fehlwahrnehmung des Effektes führt. Es gibt auch nicht publizierte Fallberichte, die letztendlich in der Expertenmeinung münden, Stufe 5 der EBM. Wenn Sie jetzt das als Nächstes fordern, dann wird es nicht mehr machbar, denn erstens müssen Sie definieren, wer ist Experte, zweitens müssten Sie alle befragen, und wenn Sie die Ersten befragt haben, gibt es wieder neue Experten, also Sie werden nie fertig. Ich meine nur, dass man irgendwo einen Strich ziehen muss.
Sauerland	Es würde ja auch erfordern, dass man diesen Passus "dramatischer Effekt" in irgendeiner Weise operationalisiert. Was ist ein "dramatischer Effekt"? Es hängt davon ab, was wir betrachten, Mortalität, Amputation, irgendetwas anderes. Dann muss man sich aussuchen, welche Steigerungen prozentualer Punkte für das Kriterium "dramatischer Effekt" angemessen sind: von 0 auf 100% oder von 10 auf 90%?
Sawicki	Das ist zum Teil definiert. Ein dramatischer Effekt ist zumindest in der EBM damals von Sackett so definiert worden als ein Ereignis, das so nicht zu erwarten gewesen ist. Also, wenn z.B. alle Erkrankten sterben, wie bei einer Tollwutinfektion und wenn dann viele nach einer Intervention nicht mehr sterben, dann würde man sagen, das ist jetzt ein akzeptierter dramatischer Effekt. Dann braucht man keine Kontrollgruppe. Wenn Sie jetzt die Grenze bei 20% oder 25% ziehen wollen, dann wird die Entscheidung für oder gegen einen dramatischen Effekt immer schwieriger. Wenn vorher 10% gestorben sind, nachher sterben 5%, das ist für den Patienten natürlich dramatisch, aber ist es so dramatisch, dass das Fehlen der Kontrollgruppe einen Fehler ausschließt?
Wozniak	Der Begriff Infektion spielt eine Rolle, und in den dargestellten Zielgrößen taucht diese Problematik überhaupt nicht auf.
Wetzel-Roth	Als Surrogatparameter.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Sawicki	Als Surrogatparameter war Wundfläche bzw. Volumenreduktion genannt anstatt Heilungszeit. Wie kann das sein, dass so eine inhaltliche Bedeutung der Vakuumtherapie im Rahmen von Infektion gar nicht als Zielgröße definiert ist? Egal, ob man dazu Daten gefunden hätte.
Lange	<p>Das ist vielleicht im Bericht nicht so klar hervorgehoben worden, hier ist genau das Problem: Was ist erwünschter, was ist unerwünschter Effekt? Wir haben als Zielgröße "Vermeidung von Komplikationen und von unerwünschten Effekten", und wir haben Infektionen darunter subsumieren wollen, und in der Tat haben wir relativ wenig dazu gefunden. Es gibt eine Arbeit, nämlich die Studie von Armstrong, in der eine höhere Rate von Wundinfektionen unter der Vakuumversiegelungstherapie gefunden worden ist als in der Vergleichsgruppe. Also natürlich ist uns der Aspekt der Wundinfektion ganz klar.</p> <p>Verbesserung im Sinne von erwünscht bzw. Vermeidung im Sinne von unerwünscht, ist ein ganz wichtiger Aspekt, der uns auch klar gewesen ist, den wir auch in der Arbeit aufgegriffen haben. Was wir als Surrogat bezeichnet haben, auch wiederum in der Einleitung, war die Messung von Keimen auf Wundflächen als Ausdruck oder als Anhalt für eine Infektion. Das haben wir als Surrogat bezeichnet, aber nicht die Wundinfektion an sich.</p>
Sawicki	Wahrscheinlich gibt es auch Graduierungen bei einer Infektion. Es gibt klare patientenrelevante Endpunkte, den Tod, und es gibt klare nicht-patientenrelevante Endpunkte, das ist irgendeine Änderung irgendeiner Membranstruktur. Dazwischen gibt es viel was grau ist und was vielleicht in der Ausprägung eine andere Bedeutung hat und das ist weltweit bisher methodisch schlecht bearbeitet. Und dem müssen wir uns auch zusammen mit Cochrane zuwenden.
Wozniak	Die Frage, wenn ich ganz kurz dazu noch antworten darf, ist ja nun wiederum vor der transsektoralen Nutzenbewertung. Wenn man sich das rein vom klinischen Ablauf vorstellt, das hat jetzt nichts mit Methodik zu tun. Es gibt Patienten, die von einer Institution in die andere gehen, sagen wir vom Krankenhaus nach Hause. Und es gibt viele Therapien, die enden an der Krankenhaustür. Und die Besonderheit hier ist aber nun immer wieder, und das muss man wieder betonen: Wir haben eine transsektorale Nutzenbewertung vorzunehmen, wie Sie selber gesagt haben und wie es nicht ganz unkritisch ist, wenn dies in den Gemeinsamen Bundesausschuss geht. Für diese Anhörung haben wir jetzt eine der wenigen therapeutischen Maßnahmen, die interdisziplinär, interprofessionell, und transsektoral betrachtet werden sollte. Letztendlich ist es das, was die Politik auch von uns will, nämlich transsektoral zu arbeiten. Die Nutzenbewertung sollte vom Krankenhaus in die Überleitung in den häuslichen Krankenpflagedienst, in den Homecare-Bereich reichen. Genau in diesem Punkt, wo wir etwas haben, stehen wir vor dem Dilemma, dass auf diesem hohen Level wir diese Nutzenbewertung gar nicht mehr finden; wenn man dieses Ergebnis anschaut, eben Daten aus dem Bereich, der eigentlich wünschenswert und gewollt wäre. Und da ist die Infektion eben gerade ein Thema, die politische Situation genauso. Wir haben Möglichkeiten, hier mit einer Therapie etwas zu tun, haben hier aber keine Daten dafür, und ich habe einfach die Befürchtung, dass nur wegen fehlender Daten das in eine Richtung geht, die keiner eigentlich von uns wirklich will, nicht?

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Sawicki	Natürlich, aber das ist etwas, das können wir nicht ändern, wir haben ja versucht, darauf hinzuwirken, dass bei Entscheidungen im Gemeinsamen Bundesausschuss die Beweisführungsrichtung einheitlich ist. Dass die Beweisführung im ambulanten Sektor nicht anders sein kann als im stationären Sektor. Das ist ein Unding, das darf man nicht machen. Aber dem hat das Ministerium ganz klar nicht zugestimmt, auch begründet nicht zugestimmt und es gilt der Verbotsvorbehalt im stationären Bereich und der Erlaubnisvorbehalt im ambulanten Bereich. Und das werden wir hier nicht ändern, das ist eine politische Entscheidung, da kann man nicht wissenschaftlich diskutieren, das ist halt so und damit müssen wir jetzt leben. Sehr wahrscheinlich werden wir irgendwann einmal dazu kommen, hoffentlich dazu kommen, dass wir im stationären Bereich sagen, gut, es ist nicht möglich ein Verbotsvorbehalt auszusprechen, weil es keinen Beleg für die Nichtwirksamkeit gibt, also werden wir eine gewisse Zeit zugestehen, um entsprechende Evidenz beizubringen und wenn die dann nicht beigebracht wird, dann gehen wir davon aus, dass sie nicht beizubringen ist. Das ist aber nicht in unserem Kompetenzbereich, sondern im Bereich des Gemeinsamen Bundesausschusses.
Wozniak	Es ist problematisch, dass es überhaupt gar keine Datenbank aus dem ambulanten oder Außerkrankenhausbereich mit weiterführenden Daten gibt. Es gibt zwar einzelne Kollegen, die darüber geschrieben haben, das ist jedoch sehr dünn.
Sawicki	Wir müssten uns überlegen, ob Daten aus dem stationären Sektor, die zuverlässig sind, übertragbar sind auf den ambulanten Sektor. Viele Therapien der medikamentösen Therapien sind unter stationären Bedingungen, zumindest mit anfänglichen stationären Bedingungen durchgeführt worden. Im weiteren Verlauf ist aber die Therapie wie sie tatsächlich durchgeführt wird, in Deutschland ja primär ambulant. Trotzdem sagen wir, wenn das stationär angefangen wurde, ist das übertragbar. Aber dann müssen wir uns überlegen, z.B. bei dieser Indikation, ist die Methode so konzipiert, dass sie tatsächlich eine wesentliche Änderung der Methode bedeuten würde, wenn sie im ambulanten Bereich durchgeführt werden würde, also es ist durchaus möglich, in unsere Logik zu übertragen.
Wetzel-Roth	Wir haben vor 20 Jahren das Problem gehabt, wir wollten ein Loch zumachen damit es sauber bleibt. Und hinterher haben wir irgendetwas drauf gemacht auf dieses Loch, damit es zuheilt. Ganz einfach. Dieser Prozess, das nennen wir "Bridging" auf Neudeutsch und diesen Bridging-Prozess beschreiben Sie nicht, das ist ähnlich wie das Problem der Infektionskontrolle. Das sind wesentliche Vorgänge, die für uns eine hohe klinische Relevanz haben, die Sie aber in Ihrer Methode nicht erfasst haben. Und ich weiß auch nicht, wie ich Ihnen das raten soll, wie Sie das erfassen sollen. Aber Sie müssten es mindestens erwähnen. Das ist ein ähnliches prozessuales Vorgehen, wie das prozessuale Vorgehen, was Herr Prof. Wozniak gerade beschrieben hat, wenn es um transsektorales Vorgehen geht.
Sawicki	Es geht mehr um die praktische Bedeutung. Das wäre eine Frage an unsere externe Sachverständige Herrn Gregor und Herrn Sauerland.
Gregor	Wir haben ja genau das Problem sehr bewusst im Kopf gehabt von Anfang an. Und wenn man sich die Ziele der Untersuchung anschaut, dann steht da drin "Nutzenbewertung von Patienten mit akuten oder chronischen Wunden jeglicher Ursache und Lokalisation", d.h., wir sind am Anfang ganz offen geblieben und haben gesagt, alles was die

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	Literatur uns hergibt, werden wir mit in diesen Prozess einbeziehen und nicht im Vorfeld bereits ausschließen. Herr Prof. Wozniak hat das schon gesagt, für die Datenlage können wir nichts. Dies ist eine Beschreibung dessen, was die Literatur uns hergegeben hat. Dass es viele Lücken in der Literatur gibt, das ist uns durchaus bewusst gewesen, auch schon am Anfang des Prozesses. Aber diese Lücken zu schließen, ist nicht die Aufgabe dieses Berichtes. Auch die politische Komponente, die erwähnt wurde, ist sicherlich nicht Aufgabe dieses Berichtes. Einen Teil leisten können mit einer bestimmten Methodik, wissend, dass wir bestimmte Fragen damit auch nicht beantworten können.
Wetzel-Roth	Wenn wir eine offene Fraktur haben, dann haben wir die Möglichkeit nach unfallchirurgischen Kriterien sofort, ohne Zeitverzögerung zu versorgen: Fixateur extern, Spülsaugdrainage usw. Jetzt haben wir eine Situation, dass wir auf diese infizierte, offene Fraktur eine Vakuumversiegelung draufmachen, warten und eine Sekundärversorgung in völlig anderer Weise vornehmen können. Warum erwähnen Sie das Bridging nicht? Ich entlasse den Patienten mit einer Versiegelung aus der stationären Behandlung in die ambulante Behandlung, und ich überbrücke einen Zeitraum. Mit der Sicherheit, dass in dieser Zeit nichts passiert und eine suffiziente Heilung passiert, die mit keiner anderen Methode möglich ist. Weil eben der Sekrettransport dauernd passiert. Frage, warum haben Sie das nicht erfasst?
Sauerland	Die Situation einer infizierten, offenen Fraktur wird in dem Bericht insoweit betrachtet, als dass Studien dazu vorliegen. Es gibt die eine Studie aus der chinesischen Literatur von Huang, die wir übersetzt haben, wo genau diese Situation wunderbar erklärt wird. Das einzige Problem an der Studie ist, dass dort ein extrem hoher Druck verwendet wird und eine Redondrainage angesetzt wird.
Wetzel-Roth	Da wurde die alte VacuSeal-Technik verwendet.
Sauerland	Genau.
Wetzel-Roth	Die ganzen Fleischmann-Untersuchungen haben Sie aber nicht zitiert, sondern die haben Sie heraus getan und haben gesagt, das sind nicht Studien, die wir einschließen in unsere Methodik und das ist die Frage, wie gehen Sie denn mit diesem Problem um? Im Moment haben Sie es völlig negiert oder ausgeschlossen. Sie haben es sozusagen nicht erwähnt.
Lange	Was Sie beschreiben, muss ja in einem patientenrelevanten Nutzen operationalisierbar sein. Das kann man definieren, und dann kann man doch in einer kontrollierten Studie nachweisen, dass genau dieser operationelle, patientenrelevante Nutzen tatsächlich durch die Anwendung der neuen Methode resultiert. Das ist das, was wir fordern müssen, denn anders geht es nun mal nicht. Was Sie angeführt haben, Herr Willy, das sind ja extremst, extremst seltene Indikationen wie das Rokitansky-Küster-Syndrom.
Willy	Häufigkeit 1:10000.
Lange	Indikationen wären doch das, was in der größeren Häufigkeit da ist, wo der Effekt vermutlich nicht diese Dramatizität hat. Hat denn das, was Sie an Effekt vermuten wirklich einen Vorteil für den Patienten? Ist dieser Effekt wirklich durch die Methode bedingt

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	<p>oder durch andere Effekte, das sollte man trennen können. Die Huang-Studie hatte noch ein anderes Problem: Im Prinzip waren die Gruppen überhaupt nicht in ihrer Begleitbehandlung vergleichbar.</p> <p>Es ist ein Problem, wenn plötzlich vermengte Effekte auftreten, die man überhaupt nicht mehr trennen kann, was ist jetzt bedingt durch die Vakuumtherapie, was ist bedingt durch die Anwendung anderer Begleittherapien. Aber es muss doch möglich sein, dass man diese Trennung in einer kontrollierten Studie beantwortet und dazu haben wir keine gefunden.</p>
Sawicki	<p>Vielleicht kann ich ganz kurz zur Methodik noch was klären, vielleicht klärt das auch den Punkt. Wir werden häufiger solche Aspekte in unseren Beurteilungen haben oder hatten sie schon, dass es vielversprechende, die Therapie vereinfachende Interventionen gibt, die aber nicht ausreichend bezüglich patientenrelevanter Endpunkte beschrieben sind. Und das werden wir so darstellen. Wenn es eine solche Studie nicht gibt, wenn es eine solche Erkenntnis nicht gibt, wenn es dazu keine entsprechenden Belege gibt, keinen belastbaren Beleg, dann müssen wir das beschreiben. Wir werden diese Ebene niemals verlassen.</p>
Wetzel-Roth	<p>Noch einmal zur Methode bitte. Wie beschreiben Sie diesen Prozess? Bisher beschreiben Sie ihn gar nicht, in zig Veröffentlichungen, die Sie von vorne herein ausgeschlossen haben, ist aber dieser Prozess beschrieben.</p>
Lange	<p>Herr Wetzel-Roth, operationalisieren Sie doch den patientenrelevanten Nutzen, der aus diesem Prozess erwächst. Wie würden Sie das messen, wenn Sie jetzt die Studie konzipieren müssten.</p>
Wetzel-Roth	<p>Es gibt Dinge im Leben, Herr Lange, die kann man nicht messen.</p>
Sawicki	<p>Gibt es sicher.</p>
Steinau	<p>Das ist das Dilemma, das habe ich Ihnen in meinem Kommentar auch geschrieben.</p> <p>Wenn ich Extremitätenverletzungen rein bekomme, die auswärts 4 Wochen vorbehandelt sind und die sind richtig schön saftig, und ich behandle diese Patienten jetzt, dann kann ich mir überlegen, mache ich ein fünffaches Seriendebridement, also mute ich diesen Patienten fünf Operationen innerhalb der nächsten 14 Tage zu, oder mache ich eine Operation, mache das sauber, pack das alles in die Vakuumversiegelung ein, warte 10 Tage und transplantier dann.</p> <p>Welche Ethikkommission nimmt mir das ab, wenn ich das prospektiv randomisieren möchte, dass ich den einen Patienten fünfmal operiere und den anderen nur die 14 Tage schmerzfrei in seinem Bett liegen lasse. Das ist die Frage, die ich dabei stelle. Und ich sage Ihnen ehrlich, wir haben uns das alles überlegt, schon vor 2 Jahren.</p>
Sawicki	<p>Bezüglich der Art der Operation?</p>
Steinau	<p>Nein, wie bringe ich das in einer Studie unter. Wie krieg ich die überhaupt in der Ethikkommission durch?</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Sawicki	Die Ethikkommission achtet darauf, ob Sie die Patienten aufklären und darüber wie das dann passiert.
Steinau	Wenn Sie dem Patienten mehr Schmerzen zumuten, mehr Operationen zumuten, usw. wie in der anderen Gruppe, dann kriegen Sie richtig Probleme, das geht heute nicht mehr.
Willy	Ich wollte nur ganz kurz Bezug nehmen auf den Einwand von Herrn Gregor, als er sagte, dass im Grunde genommen Sie schon danach geschaut haben, nach all den Möglichkeiten, Information zu bekommen über den Patientennutzen, das war richtig verstanden, oder? Prof. Augustin hatte ja auf dem Wundheilungskongress in Stuttgart eine Studie vorgestellt und Ihnen auch diese Information im Vorfeld zukommen lassen, während der Vorbericht geschrieben wurde.
Lange	Gemäß unserer Methodik können wir keine Abstract-Publikationen verwenden, weil dort nicht ausreichend Informationen sind, um eine solche Studie zu bewerten. Wir haben jetzt inzwischen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ein Manuskript, das eingereicht worden ist. Ich nehme an, dass sich das darauf bezieht. Gut, es ist eine unkontrollierte Anwendungsbeobachtung.
Willy	Sie haben bestimmte Dinge ausgeschlossen und nicht jegliche verfügbare Information berücksichtigt.
Lange	Ja, gemäß unserer Methodik, wie sie im Bericht auch beschrieben ist.
Gregor	Wir haben von Anfang an die Grundformulierung der Recherche so gemacht, dass wir gesagt haben, wir sind absolut offen für alles, was die Literatur uns bietet, dann ist aber natürlich nach der Literaturrecherche nach einer sehr strengen Methodik exakt ausgewählt worden, was da hinein gehört und was da nicht hinein gehört, und das ist wahrscheinlich das, was nicht ganz verstanden wurde.
Sawicki	Herr Chantelau.
Chantelau	<p>Ich wollte auf die Problematik der historischen Kontrollgruppe zurückkommen. Was den diabetischen Fuß betrifft, ist es so, dass vor 20 Jahren infizierte diabetische Füße abgehakt wurden, weil man es nicht besser konnte. Es gibt noch kein Chirurgielehrbuch bis auf eines, das ein Kapitel zum neuropathischen Fuß enthält. Die Problematik der diabetischen Neuropathie, der Neuropathie überhaupt für das Krankheitsgeschehen ist in den chirurgischen Kreisen dermaßen unterentwickelt, das ist eigentlich himmelschreiend. Aber da hat sich in den letzten 20 Jahren doch ziemlich viel getan. Wir könnten also heute eine Untersuchung über Wundheilung beim diabetischen Fuß mit einer historischen Kontrollgruppe vor 20 Jahren überhaupt nicht durchführen. Das Standardniveau ist so angehoben worden und auch die Patientenzuordnung zu entsprechenden Behandlern hat sich geändert. Patienten gehen nicht mehr in ein Allgemeinkrankenhaus mit dieser Erkrankung, nur als ein Beispiel. Die Standardversorgung hat sich dramatisch geändert und deswegen sind solche historischen Kontrollgruppen nicht zu akzeptieren.</p> <p>Und das wird sicherlich auch in gleicher Weise die Sternum-Osteomyelitis betreffen. Erst in den letzten Jahren wurde diese Sternum-Osteomyelitis auch mit Antibiotika be-</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	handelt. Also es war jahrelang so gewesen, dass chirurgische Infektionen nicht mit Antibiotika behandelt wurden.
Steinau	In sämtlichen Studien steht das, da müssen Sie einmal nachschauen. Patienten aufgrund von Herzerkrankungen kriegen Antibiotika, alle.
Chantelau	Die Inzidenz von Sternuminfektionen wird sich geändert haben über die Jahre und der Verlauf der Erkrankung wird sich mit großer Wahrscheinlichkeit auch geändert haben.
Steinau	Das nimmt zu, weil mehr diabetische und kränkere Patienten dazukommen.
Sawicki	Wir sind immer noch in der methodischen Betrachtung, und wir sind jetzt so ein bisschen zwischen den Punkten hin und her gesprungen, zwischen Studientypen, Berichtsqualität, Kriterien patientenrelevanter Zielgrößen, das ist ja vielleicht ja auch gar nicht so schlimm, ich hoffe nur, dass die Protokollanten jetzt nicht durcheinander kommen in den Tagesordnungspunkten. Vielleicht kann man es auch zusammenfassen unter einem, weil es immer wieder auch miteinander zusammenhängt. Ich hab sie gesehen. Nur noch ein Punkt, weil es vielleicht ein bisschen durcheinander geht. Eine parallele Kontrollgruppe ist nicht gleichbedeutend mit Randomisierung. D.h., wenn Sie Patienten haben, die auf eine andere Art und Weise behandelt werden, z.B. mehrfach operiert werden müssen oder nicht, kann es durchaus sein, dass Sie eine parallele gute Gruppe machen z.B. mit Matched-Pairs oder mit entsprechend prospektiv definierten Gruppen und die sind nicht randomisiert. Ist durchaus möglich. Wenn der Effekt groß ist, sieht man das und ich glaube nicht, dass eine Ethikkommission dem widersprechen würde, wenn Sie das entsprechend so beschreiben, prospektiv. Also eine gute Kontrolle muss nicht immer doppelt blind randomisiert, prospektiv sein, das hängt davon ab, was man sich anschaut.
Steinau	Die Ethikkommission entscheidet doch danach, ob es einem Patienten zumutbar ist, eine solche Studie durchzuführen. Wie rechtfertige ich das? Im Chemotherapiebereich werden Studien abgebrochen, wenn aus den Zwischenergebnissen der Schluss gezogen wird, dass eine Studienfortführung für die Patienten nicht mehr zumutbar ist. Zur Vakuumversiegelung habe ich Daten dafür, dass früher vier oder fünf Mal operiert werden musste, was jetzt nicht mehr erforderlich ist. Wie rechtfertige ich das?
Sawicki	Das ist doch ein patientenrelevanter Endpunkt, wenn Sie etwas nicht mehr brauchen.
Steinau	Aber dann komme ich wieder nicht in die Evidenz, in die ich gerne möchte.
Sawicki	Wenn Sie einen Patienten normalerweise operieren müssen, und der muss dann nach einer bestimmten einfachen Intervention hinterher nicht mehr operiert werden, sondern es genügt, dass er eine Tablette schluckt, ist es doch eine Reduktion der Beschwerden, die der Patient zu erleiden hat, das ist ein patientenrelevanter Endpunkt, natürlich.
Wetzel-Roth	Genau diese patientenrelevanten Endpunkte in diesem Prozess sind ja beschrieben, in der Sjögren-Studie, von Gustafsson und von anderen. Dass Professor Chantelau mit seiner Entwicklung und seiner Verbundenheit zum diabetischen Fuß aus historischen Gründen Chirurgen nicht mag, verstehe ich, aber ich habe von Ihnen viel gelernt, insofern gestatten Sie mir eine Anmerkung. Wir reden, wenn wir über Wunden reden, über 150 verschiedene Ätiologien, und gerade bei der Sternumosteomyelitis liegen nun relativ gute, klare definierte Gruppen vor. Es wird auch in dieser Studie beschrieben, dass Sie eine

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	antibiotische Standardtherapie gemacht haben und auch die Keime sind untersucht worden, also alle diese Argumente treffen nicht zu. Auch in den Fleck-Moidl-Studien und in allen anderen, die jetzt zur Sternumosteomyelitis bzw. tiefen sternalen Wundheilungsstörung zur Mediastinitis veröffentlicht worden sind, sind diese Kriterien alle eingehalten worden. Sie werden aber in Ihrem methodischen Vorgehen herausgenommen, weil Sie sagen, es sind nur Fallstudien bzw. Fall-Kohorten-Studien. Das ist das, was mich stört an dieser Geschichte. Ansonsten kann ich allem, was Sie schreiben zustimmen, aber ich verstehe diese Methode nicht.
Sawicki	Dafür ist ja diese Anhörung auch da, dass bestimmte Aspekte, die wir vielleicht übersehen haben aufgrund der Methodik oder aufgrund der Betrachtung noch einmal dargestellt werden, deshalb haben wir auch den Punkt 6 aufgenommen, den kann man nicht von vorne herein prospektiv planen, wenn man eine solche Methodik wie Herr Lange sie beschrieben hat, annimmt. Sondern da muss man dann im Laufe des Prozesses planen.
Lange	Herr Steinau hat ja gefragt, wir mögen ihn beraten, wie man solche Studien machen kann. Ich glaube, das ist nicht ganz verkehrt, man kann nicht einfach nur kritisieren. Sie werden ja selber wissen, das funktioniert ja nicht immer mit der Vakuumversiegelung, und wenn es immer funktioniert, dann ist es ein dramatischer Effekt. Haben wir ja schon ein paar Mal darüber gesprochen, dann ist es ganz großartig, und alles ist toll.
Wetzel-Roth	Das funktioniert immer, Herr Lange. Das Problem ist, es gibt Anwendungsfehler.
Lange	Ah, da haben wir schon eine kleine Einschränkung, die Anwendungsfehler. Da haben wir schon mal eine Einschränkung. Wir haben ja während der Arbeit festgestellt, dass die Evidenz, die man sich gemeinhin wünscht, wie sie in anderen Bereichen auch absoluter Standard ist, zunächst einmal nicht da war. Aber wir wissen, dass eine ganze Reihe von solchen Studien nun unterwegs ist und gemacht werden, typischerweise nicht in Deutschland. Also, der Einwand, solche Studien sind nicht möglich, lässt sich ja ein bisschen dadurch konterkarieren, dass sie ja nun gemacht werden, sie sind ja unterwegs. Auch hier werden Ethikkommissionen von der Möglichkeit solcher Studien überzeugt worden sein. Vielleicht beantwortet das schon ein bisschen die Frage.
Steinau	Also eine Antwort haben Sie mir jetzt aber nicht gegeben. Unsere Statistiker haben gesagt, es geht nicht.
Lange	Herr Steinau, die Entwicklung eines Studienprotokolls dauert etwa 2-3 Monate.
Steinau	Wir kommen auf Sie zu.
Karl	Unter den Zielgrößen auf der Seite 8 ist als patientenrelevante Zielgröße "Reduktion von Schmerzen durch die Wunden und die Wundversorgung" aufgeführt. Das ist allerdings in meinen Augen kein Zielkriterium für das Verfahren, das ist ein Zielkriterium für eine adäquate Schmerzbehandlung. "Reduktion der Narbenbildung und Verbesserung des subjektiven kosmetischen Heilungsergebnisses" ist auch ein Thema, das für die Vakuumtherapie eigentlich nicht relevant ist. Die Vakuumtherapie ist ein Verfahren nicht zur Wiederherstellung der Oberflä-

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	<p>chenkontinuität der Haut, sondern es ist ein Verfahren, um den Wundgrund zu stimulieren, sozusagen, wie schon angesprochen ist, eine Bridging-Methode, um den Wundgrund für ein plastisch deckendes Verfahren oder eines Sekundärnaht, Mesh-Graft-Transplantation oder Lappenplastik herzustellen vorzubereiten.</p> <p>Dementsprechend sind diese beiden Punkte meiner Ansicht nach keine für die Wertung der Vakuumversiegelung oder VAC-Therapie relevanten Zielgrößen.</p>
Steinau	Nein, da bin ich anderer Meinung.
Augustin	Es ist sicher relevant, dass Granulationsgewebe gefördert wird. In der Einleitung schreiben Sie es, aber es ist bis Seite 7 dann verloren gegangen und taucht nicht mehr auf.
Sawicki	Bei patientenrelevanten Zielgrößen oder?
Augustin	Ja, als Zielgröße zur Bewertung der VAC-Therapie ist ja die Bildung von Granulationsgewebe essenziell.
Sawicki	Die Bildung des Granulationsgewebes ist ja nicht das, was den Patienten interessiert. Das ist etwas, was den Therapeuten vielleicht interessiert.
Augustin	<p>Zu den patientenrelevanten Endpunkten nehmen Sie hier nicht Bezug auf etwaige Literatur, es wird auch nicht dargelegt, ob Patienten gefragt wurden. Es ist ja keine Transparenz da, wie Sie auf diese kommen.</p> <p>Und jetzt noch einmal bezogen auf den Punkt als Teilziel der Vakuumtherapie, die Bildung von mehr Granulationsgewebe. Sie können natürlich sagen, dass sie nicht patientenrelevant ist, weil der Patient sich so nicht äußern würde und vielleicht nicht so wahrnimmt, aber es ist als Zielsetzung der Vakuumtherapie ja eine ganz zentrale Größe. Sie gehört auch dazu oder Sie unterteilen das, aber dann muss auch ausgewiesen werden, was von den patientenrelevanten Kriterien tatsächlich von den Patienten stammt oder wie sie gewonnen wurden.</p>
Steinau	Also mit der Schmerzreduktion, das würde ich schon ganz gerne drin lassen, weil gerade bei den schweren Extremitätenverletzungen im Kindesalter die Schmerztherapie ein außerordentlich großes Problem ist. Wenn Sie diesen Kindern ersparen könnten, dass die das täglich 2-mal miterleben oder auch beim Übergang dann in die ambulanten Phase, da halte ich es für einen ganz wesentlichen Punkt, dass man die dann nach Hause schicken kann mit der entsprechenden VAC-Therapie, und sie brauchen dann faktisch keine Schmerzmittel mehr, dann denke ich, ist das schon eine Zielgröße, die wir drin lassen sollten.
Sauerland	<p>Also ich bin auch der Meinung, dass Schmerz sicherlich ein klinisch relevanter Endpunkt ist für diesen Bericht.</p> <p>Der Punkt "Kosmetisches Ergebnis" ist sicherlich etwas, worüber man streiten kann, der wird die meisten Patienten nur nachgeordnet interessieren, er ist in dem Bericht auch weiter nicht groß berücksichtigt, von daher ist es sicherlich für den Bericht nicht direkt relevant.</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	Der Punkt mit dem Granulationsgewebe: Wenn es wirklich so ist, das unter der VAC mehr Granulationsgewebe vorhanden ist, dann würde sich das ja auch in einer schnelleren Wundheilung, also einem früheren Wundverschluss äußern, und damit kann ich dann diesen Parameter Granulationsgewebe als Surrogatparameter in den anderen Dingen ja wieder finden und brauche ihn nicht separat zu betrachten. Es ist ein Parameter, wie Sie richtig sagen, den der Patient nicht spürt.
Wozniak	Das ist nicht korrekt. Ich will es jetzt nicht zu akademisch machen, aber es ist eine Frage der Zellbiologie. Sie haben Wunden mit unterschiedlicher Heilungstendenz in unterschiedlichen Zellkompartimenten und manche Wunden heilen wochenlang nicht zu. Von vielen wird die verbesserte Granulation durchaus mit einer verminderten Schmerzintensität in Zusammenhang gebracht.
Sauerland	Warum soll ich das Granulationsgewebe betrachten, wenn ich als Patient Schmerzen habe. Die Schmerzen und die offene Wunde ist das, was mich als Patient interessiert.
Wozniak	Das Granulationsgewebe ist das sichtbare und messbare Korrelat. Schmerzen müssten Sie mittels einer Skala messen. Ich behaupte jetzt einfach mal provokant, dass eine Wunde, die gut granuliert ist, auch im Verlauf einer Therapie initial mehr Schmerzen macht als in den nächsten Tagen. D.h., mit der Zeit lässt die Schmerzintensität im Rahmen der Behandlung bei veränderter Wundsituation nach, je kleiner die Wunde üblicherweise, desto mehr ist das so. Sie brauchen einen relativ langen Beobachtungszeitraum und dies ist schwierig in verschiedenen Bereichen.
Gregor	Wir haben das gleiche Problem, was wir eben diskutiert haben. Natürlich wäre es wünschenswert, über Granulationsgewebe exakte Aussagen zu haben, sowohl über Ausprägung, als auch über Qualität. Wir reden nicht nur über die Menge, sondern auch über die Qualität dieses Gewebes. Wir haben aber schlicht und ergreifend nicht die Daten dafür.
Wozniak	Wann haben Sie die Zielgröße festgelegt.
Sawicki	Die Zielgrößen werden prospektiv festgelegt.
Gregor	Genau diese Diskussion ist vor Festlegung der Zielgrößen geführt worden. Gehört Granulationsgewebe zu den Mess- oder zu den zu messenden Parametern dazu, ja oder nein?
Sawicki	Wir müssen unterscheiden zwischen patientenrelevantem Endpunkt, zwischen nicht patientenrelevantem Endpunkt, zwischen Surrogatparametern, die valide und nicht valide sind, und es könnte durchaus sein, dass der Granulationsgrad einer Wunde ein valider Surrogatparameter ist für den Wundverschluss. Das ist ja vorstellbar, aber es ist eben kein direkter patientenrelevanter Endpunkt, sondern ein indirektes valides Surrogat.
Willy	Aus klinischer Sicht ist das Züchten von Granulationsgewebe in bestimmten Situationen das alleinige Ziel der Vakuumversiegelungstherapie. Es geht nicht um die messbare Wundverkleinerung, weil die Wunde einfach gleich bleibt. Sondern es geht um Situationen, in denen manchmal eben keine Lappenplastik oder keine sonstige plastische Maßnahme primär möglich sind, sondern in denen man entweder direkt den Knochen, das Sehngewebe oder sogar manchmal Metallimplantate mit Granulationsgewebe decken möchte. Und der Patient fragt jeden Tag oder achtet beim Verbandwechsel mit darauf:

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	Ist da schon was gewachsen? Also etwas Patientenrelevanteres als das Wachsen des Granulationsgewebes würde ich bei einem bestimmten Patientenkollektiv gar nicht erkennen, das ist für ihn der Dreh- und Angelpunkt und der Grund, warum er noch in der Klinik ist. Weil ab einem bestimmten Niveau an Granulationsgewebe eben dann die Mesh-Graft-Deckung oder dann das günstigere Angehen des Lappens einfach machbar ist. Also einfach von vorne herein zu sagen, dass das kein Zielparameter ist, halte ich aufgrund dessen eigentlich für unfassbar. Und wenn sich bei Herrn Gregor jetzt schon so andeutet, dass aufgrund der Datenlage man das von vorne herein streicht, dann geht das direkt auf die Argumentation von Professor Wozniak zu. Das ist nämlich im Grunde genommen dann eher a priori nicht festgelegt sondern a posteriori.
Sawicki	Es ist nicht so, dass bestimmte Zielgrößen gar nicht betrachtet werden, man muss aber schon unterscheiden zwischen direkten patientenrelevanten Zielgrößen, das wäre z.B. HIV: Natürlich sind die Patienten daran interessiert, wie die Zahl der Helferzellen ist, danach fragen sie immer, aber darum geht es ja gar nicht. Es geht ja darum, dass dieser Patient bestimmte Endpunkte der HIV-Erkrankung hat, und dafür sind die Helferzellen ein valides Surrogat. D.h. nicht, dass das nicht wichtig ist, dass man aber damit nicht den direkten patientenrelevanten Endpunkt bestimmt.
Willy	Das ist ja Haarspalterei.
Sawicki	Nein!
Willy	Dann definieren Sie mir bitte mal, was heißt direkt patientenrelevant, dann gibt es doch auch indirekt patientenrelevant, was heißt das dann?
Sawicki	Parameter, die Sie jetzt erwähnt haben, wo der Patient sagt, wir müssen auf die Wundgröße, auf die Helferzellen achten, auf die Höhe des Blutzuckers usw. Das sind alles Surrogate, die den Zustand auf dem Weg zu dem direkten patientenrelevanten Endpunkt beschreiben.
Willy	Aber wenn Sie total allgemein formulieren, da kann man ja alles subsumieren, später darauf eingehen. In der Beschreibung der Buttenschön-Studie wird über leichtere Blutungen beim Verbandwechsel gesprochen. Das ist 100-fach weniger patientenrelevant, als in bestimmten Indikationen das Wachstum des Granulationsgewebes.
Sawicki	Dies muss in den grundsätzlichen Methoden etwas genauer beschrieben werden. Das ist eine schwierige Diskussion, die müssen wir führen. Das werden wir jetzt auch tun Anfang des Jahres.
Bork	Mich interessiert, wie eigentlich diese 13 Therapieziele, die da definiert wurden, zustande gekommen sind.
Sawicki	Wie das zustande gekommen ist, das kann man schon beschreiben. Es geht darum, dass man allgemein die Methodik für die Definition von direkten patientenrelevanten Endpunkten beschreibt. Direkt habe ich jetzt erwähnt, um zu unterscheiden, dass es auch durchaus patientenrelevante Dinge gibt, die Surrogate sind. Die Unter-

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	<p>schiede zwischen validen und nicht validen Surrogaten, zwischen Einzelfallnutzen und Allgemeinnutzen sollen besser beschrieben werden. Das sind alles diffizile methodisch bisher weltweit nicht genügend beschriebene Aspekte, denen man sich nähern muss, das wird man in diesem Jahr nicht 100%ig betreiben können, aber wir müssen diese Diskussion etwas voranbringen, und das werden wir jetzt auch tun. Nur das können wir jetzt nicht hier leisten.</p>
Bork	<p>Worauf basieren jetzt genau diese 13 Punkte, also wie sind die zustande gekommen, auf welcher Basis?</p>
Lange	<p>Wir haben bei allen Zielkriterien eine gewisse Richtung angegeben, was möglicherweise mehr oder weniger sinnvoll ist.</p> <p>Dass man Schmerzen an sich als Zielkriterium versucht mit zu erfassen, ist schon sinnvoll, es ist ja auch Konsens hier in der Runde. Ob nun die VAC dazu angelegt ist, sie zu reduzieren, oder ob sie gar teilweise zu höheren Schmerzen führt, aus welchen Gründen auch immer, ist hiermit nicht unbedingt gemeint.</p> <p>Also die Richtung, das ist ein methodisches Problem, aber das werden Sie ja festgestellt haben, dass wir da im Ergebnisteil nicht so stringent nur diese eine Richtung betrachtet haben, sondern dass es nach beiden Richtungen ging. Die Frage, wie diese Zielkriterien entstanden sind, kann man sehr einfach beantworten, sie ist ja im Prinzip im Rahmen schon gerade dieser Diskussion beantwortet worden. Denn Sie haben es ja gerade gesagt, was ist das Ziel dieser verbesserten Granulation. Z.B. ein schnelleres Anwachsen eines Grafts, letztendlich ja doch die schnellere oder komplikationslosere oder bessere Wundheilung, das ist das, was der Patient merkt. Und das ist das, was wir hier aufgeschrieben haben.</p> <p>Das, was der Patient bemerkt, das Problem der Surrogate, so wie wir es beschrieben haben, ein pathophysiologischer Prozess, der irgendwann am Patienten endet, haben wir in allen Bereichen der Medizin, und wir sind, das wissen Sie, in vielen Bereichen dort ja auch Irrtümern erlegen, und zwar sehr dramatischen. Deshalb die Methodik dieses Institutes, sich auf patientenrelevante Endpunkte zu beziehen. Endpunkte, die der Patient selbst erlebt, spürt, die für ihn wesentlich sind.</p> <p>Herr Augustin, Sie haben ja selber eine Arbeit dazu geschrieben, Sie haben uns ja freundlicherweise über eine Stellungnahme Ihr Manuskript zukommen lassen. Dort beschreiben Sie ja genau patientenrelevante Endpunkte. Sie haben das Konstrukt der Lebensqualität, Sie haben Patientenpräferenzen dort erfasst, vorher, nachher, das ist genau das, was wir hier formuliert haben, deswegen wundert mich ihre Frage etwas, wie wir darauf gekommen sind. Wir haben hier erkrankungsbezogene Lebensqualität beschrieben, man könnte auch sagen gesundheitsbezogene Lebensqualität. Wir haben Vermeidung bzw. Betrachtung der Aktivitäten des täglichen Lebens formuliert, das, was Sie in ihrer Arbeit auch beschrieben haben, was Sie operationalisiert haben durch bestimmte Fragebögen. Genau das, da sind wir uns glaube ich völlig einig, hat Patientenrelevanz.</p>
Augustin	<p>Sie dürfen sich nicht in sofern wundern, als dass hier keine Quellen angegeben sind.</p>
Lange	<p>Exakt, ich kann Ihnen das auch sagen, warum das dann teilweise relativ allgemein gehalten ist – im Gegensatz zu einer klinischen Studie, wo wir vorher genau festlegen können,</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	<p>wie wir einen Parameter erfassen und operationalisieren werden. Bei der Evaluation von Studien wissen wir nicht, welche Parameter in welcher Weise in den gefundenen Studien operationalisiert wurden. Wenn wir das genau festlegen würden, dann gehen wir völlig an der Realität vorbei. Deshalb müssen wir diese Dinge etwas offener formulieren. Wir wissen von unerwünschten Wirkungen, von Komplikationen, dass sie sehr unterschiedlich in Studien dargestellt werden. Wenn wir hier nur eine Komplikation aufschreiben würden, dann übersehen wir anderes. Das ist völlig unmöglich. Deswegen kann dieser Passus nur relativ allgemein gehalten sein.</p>
Sawicki	<p>Ich werde die Diskussion in vier Minuten beenden, weil wir dann unsere Mittagspause machen, und dann haben wir die allgemeine Diskussion über die Methoden, über die Grundlagen abgeschlossen und werden uns dann den Anfragen der Autoren, der Besprechung der Armstrong-Studie und der spezifischen Indikation zuwenden, aber vorher gibt es noch Zeit für ein paar Wortmeldungen.</p>
Steinau	<p>Ich stimme Ihnen da völlig zu. Ich denke, wir sollten zwei klinische Zustände ausnehmen. Das Eine ist das bestrahlte Areal. Da ist es mein Zielkriterium, dass dort überhaupt Granulationsgewebe gezüchtet werden kann, ob direkt in der Wunde oder in einem zuvor bestrahlten Sternum.</p> <p>Das Zweite ist der durchblutungsgestörte Patient in der Peripherie. Wenn Sie kein Granulationsgewebe züchten können, dann wird der Patient sich irgendwann einer Minor- oder Major-Amputation zuführen lassen müssen.</p>
Sawicki	<p>Wir verwenden durchaus Surrogate. Bei der letzten Anhörung war das der HbA1c-Wert beim Diabetes bei Insulinanaloga. Das ist nicht das Ziel des Patienten, aber es ist ein valides Surrogat.</p>
Steinau	<p>Große Probleme sind die bestrahlten oder die peripheren durchblutungsgestörten Wundgründe.</p>
Wozniak	<p>Manche Zielkriterien sind nicht klar definiert, wie Verkürzung der Heilungszeit. Auch das Granulationsgewebe ist schwer zu beantworten. Es wäre besser, wenn man mehr Zielkriterien festlegt und dann später streicht, wenn man sie nicht angetroffen hat.</p>
Lange	<p>Also wir haben es im Prinzip ja auch so gemacht. Wenn Sie sich hinten das Kapitel anschauen, wird auf jedes dieser Kriterien noch einmal eingegangen.</p> <p>Und zur Granulation: Wir haben uns auf ein Surrogat eingedenk Ihrer Argumentation ja auch eingelassen, nämlich die Wundfläche, das Wundvolumen. Wobei man darüber sicher lange diskutieren kann, das ist jetzt eine post hoc Erfahrung, deswegen ist es eine relativ theoretische Diskussion. Dieses Zielkriterium Granulationsgewebe finden Sie praktisch in den Studien auch nicht.</p>
Wozniak	<p>Auch wir wollen aus der Situation lernen. Wenn ich in der Diskussion um Zielgrößen und Parameter feststelle, dass mein Denken über Studienanlagen, Zielgrößendefinitionen usw. überhaupt völlig irrelevant ist, weil das Dinge sind, die aus verschiedenen Gründen gar keine Bewertung finden, da muss ich mein Studiendesign, mein persönliches Studiendesign, überdenken. Also von daher ist es schon von Bedeutung, vielleicht nicht für den Ausgang der Anhörung, aber schon durchaus für mich persönlich, ohne dass ich hier</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	das Verfahren aufhalten will, zu verstehen, warum bestimmte Parameter so oder anders bewertet werden.
Sawicki	Ganz klar. Ich habe zwei Fragen, und dann haben Sie das Schlusswort. Erstens, ist es möglich, das Granulationsgewebe objektiv zu messen? Und zweitens, gibt es eine Studie mit einem guten Design, das diesen Parameter, sofern er den zuverlässig messbar ist, so erfasst hat unter dieser Fragestellung?
Karl	Es gibt digitale Wunddokumentations-Systemprogramme, die dazu in der Lage sind, das prozentual in der Ausprägung zu messen.
Willy	Haben nur wenige Kliniken, gehört nicht zur Routine.
Sawicki	Also man kann es messen. Ist es denn gemacht worden in adäquaten Studien?
Willy	Nicht in Studien, die sich um die VAC-Therapie kümmern.
Wozniak	In Österreich wird durchaus diese Wunddokumentation mit der VAC-Behandlung vorgenommen. Dies deutet darauf hin, dass man es machen kann.
Wetzel-Roth	Warum haben Sie die theoretischen oder Basisuntersuchungen ausgelassen? Sie haben in der Beschreibung der nicht zugelassenen Studien eine ganze Reihe von Studien gehabt, die eigentlich solche Dinge in tierexperimentellen und anderen Studien berücksichtigt haben. Nun ist es durchaus klinische Praxis, dort, wenn man keine Daten hat, aus klinischer Forschung auf solche Daten zurückzugreifen.
Sauerland	Der Rückgriff auf tierexperimentelle Daten ist doch sehr weit, also das ist nun etwas, was für die pathophysiologischen Prinzipien sicherlich hochinteressant ist, aber das doch bitte nicht Grundlage für medizinische Entscheidungen am Patienten sein sollte.
Wetzel-Roth	Wenn Sie die Frage prüfen, habe ich in der vakuumtherapierten Gruppe ein besseres Granulationsgewebe als in der Kochsalz-Baumwoll-Kompresse behandelten Gruppe, dann genügt es in meinen Augen, einen Schweinerücken zu nehmen, dafür brauche ich keinen Menschen zu schlachten.
Sawicki	Was Sie ansprechen, ist die Übertragbarkeit, eine sehr grundsätzliche Frage. Wenn wir diesen Punkt jetzt aufmachen, dann sind wir morgen noch hier. Das müsste man grundsätzlich überprüfen.
Wetzel-Roth	Die Geschichte der Chirurgie ist voll von der Übertragung tierexperimentell entwickelter Methoden auf den Menschen.
Sawicki	Wir übertragen auch negative Nebenwirkungen von Medikamenten aus dem Tierversuch auf den Menschen. Also es gibt bestimmte Übertragungen und man muss sich überlegen, wann ist es zulässig und wann nicht. Hier haben die externen Experten und auch unser Institut gedacht, dass es nicht übertragbar ist. Wenn es aber gute Daten gibt, dass eine solche Übertragbarkeit möglich ist, dann bitte ich das mitzuteilen, damit wir das berücksichtigen können.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	Pause
	Fortsetzung der Anhörung
Sawicki	Es ist der Wunsch hier aufgekommen, dass wir das Protokoll nicht erst zum Zeitpunkt der Publikation des Abschlussberichtes herausgeben, was wir bisher so vorgesehen haben.
Willy	Darf es denn dazu führen, dass man noch Wünsche äußert?
Sawicki	<p>Dass man das Protokoll ändert? Wir machen ein Wortprotokoll. Aber wenn grobe Fehler da sind, dann weisen Sie uns dann darauf hin. Das ist ja ganz klar. Wobei, durch die elektronische Aufnahme und auch dadurch, dass es zwei Protokollanten sind, sind eigentlich die Fehlermöglichkeiten gering.</p> <p>So, dann kommen wir jetzt zum Punkt 4. Bevor wir zu der Hauptstudie kommen, zu der Armstrong-Studie, wäre es ganz gut, wenn wir vielleicht die Anfragen an Autoren vorstellen werden und auch die Bedeutung für unsere Berichtserstellung darlegen.</p>
	TOP 4: Anfragen an Autoren, Stellenwert
Lange	<p>Aus der Erfahrung heraus wissen wir, dass aus wissenschaftlichen Publikationen nicht immer alle relevanten Informationen verfügbar sind. Bei speziellen Fragen haben wir uns vorgenommen, Autoren gegebenenfalls anzuschreiben. Es gab in einigen Stellungnahmen die Frage, wie denn sozusagen dieser Prozess definiert ist, wann man nachfragt, wann nicht. Auf der einen Seite ist es eben wünschenswert, bestimmte Informationen zu haben, auf der anderen Seite ist es auch eine Ressourcenfrage. Autoren anschreiben, die Antworten wiederum würdigen, in Zusammenhang mit der Originalpublikation stellen, gegebenenfalls ergeben sich neue Fragen daraus, wiederum anschreiben, manche antworten gar nicht, dies ist ein sehr aufwendiger, langwieriger Prozess, so dass dieses nur dann geschieht, wenn zu erwarten ist, dass sich wirklich relevante Aspekte verändern, die auch die Bewertung beeinflussen können. Wir haben das an einigen Stellen getan, unter anderem eine Arbeit, die wir dann letztendlich nicht in die Nutzenbewertung haben einfließen lassen, unter anderem weil sich da herausgestellt hat, dass sich bestimmte Diskrepanzen zwischen dem ergeben haben, was uns der Autor geantwortet hat, und dem, was in der Studie dargestellt ist.</p> <p>In einer Stellungnahme wurde gesagt, wir hätten zur Buttenschön-Studie etwas fälschlich dargestellt. Wir haben diesen Vorwurf sehr ernst genommen. Der Vorwurf einer tendenziösen Darstellung kam von Ihnen, Herr Willy. Wir haben das natürlich genauestens geprüft und genau das, was wir beschrieben haben, dass nämlich ein Autor sagt, er hat Patienten persönlich klinisch nachuntersucht, ist in der Studie auch beschrieben. Es hat sich dann herausgestellt, dass das nicht der Fall war. Wir erkennen die Problematik, denn wenn man jetzt das sozusagen für alle Arbeiten machen wollte, ist das sehr schwierig. Das vielleicht zu der Antwort.</p> <p>Wir haben jetzt einen Punkt gar nicht so en detail besprochen, nämlich die Frage Studien</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	<p>bzw. Berichtsqualität. Man kann das nicht trennen, die Qualität einer Studie von der Qualität der Berichterstattung. Denn wenn wir wirklich die Studienqualität immer im Einzelnen bewerten wollten, bräuchten wir im Prinzip den ausführlichen Studienbericht, das Studienprotokoll, den statistischen Analyseplan. So etwas ist in aller Regel nicht verfügbar. D.h., wir können oft eben nicht differenzieren zwischen der Qualität der eigentlichen Studie und der Berichterstellung. Ein wesentlicher Kritikpunkt hier, insbesondere bei den randomisierten Studien war, dass die so genannte verdeckte Zuteilung in nahezu allen Studien nicht erkennbar umgesetzt worden ist, ein wesentliches zentrales Qualitätskriterium für randomisierte Studien. Wir haben es dann im Einzelfall nachgefragt, wenn wir sowieso Autoren nachgefragt haben, z.B. bei Herrn Buttenschön. Oder bei der Armstrong-Studie, wo es in der Lancet-Publikation auch nicht eindeutig beschrieben ist, ob die Zuteilung wirklich nach den Gesetzen der Kunst verdeckt vorgenommen worden ist. Das ist dann im Rahmen dieser Nachfragen geklärt worden, wir haben es aber nicht für alle Studien nachgefragt, weil es einfach den Prozess überfordert hätte.</p>
Sawicki	<p>Was mich überrascht hat hier im Institut im Laufe des letzten Jahres, ist die riesige Diskrepanz zwischen dem, was uns Autoren berichten, wenn wir nachfragen und dem was publiziert ist. Das habe ich so nicht erwartet. Und es ist auch eine Frage, wie geht man damit um. Es ist nicht so einfach, wenn der Autor dann sagt, das ist gar nicht so gewesen, ich habe die gar nicht untersucht, obwohl ich das geschrieben habe, oder wenn die Zahlen nicht stimmen, und manchmal ist es so, wenn man dann noch einmal nachfragt, kriegt man wieder dritte Zahlen. Also zum Teil haben wir bei Studien, wie bei dem akuten Koronarsyndrom, vier verschiedene Zahlen, und jetzt kann man irgendwie würfeln, was stimmt denn jetzt. Das ist sehr, sehr unbefriedigend, weil man dann nicht weiß, was ist denn jetzt wirklich wahr. Da müssen wir irgendwie mit umgehen.</p>
Wetzel-Roth	<p>Kleine Frage dazu. Sind Sie denn der Meinung, Prof. Sawicki, dass wir die medizinische Wahrheit in Studien abbilden?</p>
Sawicki	<p>Ich bin der Meinung, dass man feststellen kann, wie viel Patienten untersucht wurden. Also ich habe ja auch Studien gemacht, und das kann man schon feststellen, ob man 10 Patienten nachuntersucht hat oder 50. Das lässt sich abbilden. Und die Wahrheit, da müssen wir nachher vielleicht mal drüber sprechen, was die Wahrheit ist. Aber die Anzahl der untersuchten Patienten oder die Anzahl der verstorbenen Patienten lässt sich abbilden und lässt sich auch eineindeutig abbilden.</p> <p>Wir müssen unterscheiden zwischen krimineller Energie, die sicherlich bei Forschern genau so vorhanden ist wie bei anderen Berufsgruppen, warum auch nicht. Gerade da, wo viel Geld und gerade da, wo viel Ruhm ist, ist ja auch ein Anreiz, etwas zu manipulieren. Das ist kriminell, und wir müssen das unterscheiden zur Nachlässigkeit oder Schludrigkeit, wo man einfach bestimmte Daten weglässt. Es ist sehr schwierig, wenn man nicht zuverlässig die Daten nachvollziehen kann, weil man dann hinterher nicht weiß, was man nehmen soll.</p> <p>Jetzt fangen wir mit dem Punkt 5 an, und ich glaube, dass wir uns da durchaus mindestens eine halbe Stunde Zeit nehmen sollten dafür, diese doch größte bisher publizierte, kontrollierte Studie zu besprechen, die Armstrong-Studie.</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	TOP 5: Armstrong-Studie 2005
Lange	<p>Wir haben Ihnen die Armstrong-Studie, Stellungnahmen des Autors und der Firma KCI und die entsprechenden Antworten der Autoren auf spezifische Fragen zum Studienablauf noch einmal ausgeteilt, weil wir dieser Studie einen ganz zentralen Aspekt in der Bewertung eingeräumt haben. Wir haben extra auf die Publikation dieser Studie gewartet. Dies war der Grund für die Verzögerung der Veröffentlichung des Vorberichts. Wir haben im Vorfeld sehr intensiven Kontakt mit der Firma KCI gehabt. Wir haben um ausführliche Studienunterlagen gebeten. Dies wurde uns mit Hinweis auf Vertraulichkeit nicht ermöglicht.</p> <p>Schon im Abstract der Publikation und auch im Ergebnisteil wird das Ergebnis in den Vordergrund gestellt, dass ein größerer Anteil von Patienten eine Wundheilung erfahren hat in der Vakuumversiegelungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das primäre Zielkriterium der Studie ist der komplette Wundverschluss ohne chirurgische Maßnahmen. Als eines der sekundären Zielkriterien wird der primäre Wundverschluss mit und ohne chirurgische Maßnahmen angegeben. Wenn man mehrere Zielkriterien einer Studie hat, muss man entsprechende Methoden anwenden um dem Irrtum des multiplen Testens begegnen zu können. Daher wird eigentlich eine Studie immer auf das eine primäre Zielkriterium angelegt. Hier steht und fällt im Prinzip die Bewertung. Das primäre Zielkriterium, nämlich der primäre Wundverschluss ohne chirurgische Hilfe zeigt ein nicht-signifikantes Ergebnis, dann wäre die Studie negativ. Bezogen auf das oben genannte sekundäre Zielkriterium, Wundverschluss mit Chirurgie und ohne Chirurgie, ist es positiv. Das ist ein Punkt, den wir nachgefragt haben, zu dem wir dann verschiedene Antworten bekommen haben. Auf Seite 4 der Stellungnahme von Frau Dr. Smith steht im Abschnitt mit der Überschrift "Section 5.2.3 Study and Publication Quality", dass das primäre Zielkriterium im Verlauf der Studie geändert worden ist: "In the interest of trying to conform to US FDA guidance, the 19 July 2004 amendment to the protocol changed the primary aim of the study to complete wound closure by 100% epithelialization without drainage. As a result, complete wound closure by surgical means was therefore relegated to a secondary endpoint instead of a primary aim as previously positioned." Diese Änderung wurde zu einem Zeitpunkt vor ziemlich genau anderthalb Jahren vorgenommen, als schon erste Studienergebnisse auf Kongressen publiziert worden sind. Ein nicht ganz unkritisches Vorgehen, wenn man primäre Zielkriterien in Kenntnis der Daten ändert. Dort steht aber auch eindeutig, dass das primäre Ziel der Studie der komplette Wundverschluss mit 100-prozentiger Epithelialisierung und das sekundäre Zielkriterium eben genau der chirurgische Wundverschluss war. Der Studienleiter Prof. Armstrong hat in seiner Stellungnahme genau das Gegenteil gesagt, so dass wir hier also eine Diskrepanz haben.</p> <p>Möglicherweise noch kritischer ist die Frage, wie viele Patienten sind eigentlich in der Studie verlustig gegangen. Wenn Sie sich die Abb. 1 auf der zweiten Seite der Publikation anschauen, dann findet man dort zunächst die Angabe, dass in beiden Gruppen 19 Patienten vor Abschluss des letzten aktiven Behandlungsbesuchs herausgenommen, "withdrawn", ausgefallen sind, in beiden Gruppen 19. Man findet weiter die Angabe, dass am Ende 33 Patienten übrig geblieben sind in der Kontrollgruppe, die keinen kompletten Wundverschluss hatten, und in der Vakuumversiegelungsgruppe 15 Patienten. Wenn man nun diese Angaben vergleicht mit der Abb. 2 auf der Seite 1707 stellt man fest, dass am Ende 15 Patienten der Kontrollgruppe und 5 Patienten in der Vakuumver-</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	<p>siegelungsgruppe sind. Dort wird der Wundverlauf mit Hilfe einer Überlebenskurve dargestellt und in der Abbildung steht die Zahl der Patienten, die unter Risiko stehen, das heißt, die also im Verlauf der Studie zu diesen einzelnen Zeitpunkten 7, 14, 28 usw. Tage noch in der Studie befindlich waren. Eigentlich hätten es 33/15 laut Abb. 1 sein müssen. In der Legende dazu findet man zwei weitere Zahlen. Wir haben diese Diskrepanz bei Prof. Armstrong und bei der Firma KCI nachgefragt. Wie viele Patienten sind nun eigentlich in der Studie im Verlauf der Zeit herausgefallen? In Tabelle 5 auf Seite 5 von 6 der Stellungnahme von Herrn Prof. Armstrong finden Sie eine Tabelle, in der von Patienten berichtet wird, die die Studie abgebrochen, "discontinued", haben. Diese Zahlen kommen nun überhaupt nicht mehr in der Publikation vor. Sie sind erstens nicht stimmig. Für die VAC-Gruppe seien insgesamt 77 Patienten "enrolled"; davon 33 "completed" und 37 "discontinued", das macht aber nur 70 Patienten, es fehlen 7. Vermutlich hat sich da ein Rechenfehler eingeschlichen.</p> <p>Patienten "Lost to follow-up" kommen doppelt so häufig in der VAC-Gruppe vor wie in der Kontrollgruppe. Von den Investigatoren werden mehr als doppelt so häufig Patienten aus der VAC-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe herausgenommen, ohne dass die Gründe dokumentiert wurden. In der Stellungnahme wird über Todesfälle berichtet, über die in der Publikation nichts zu lesen ist.</p> <p>Die Studie will demonstrieren, dass mit Hilfe dieser Therapie Amputationsraten vermindert werden können. Ein fast dramatisches Ergebnis. Nur, wenn wir gar nicht wissen, was im Laufe der Zeit mit den Patienten passiert ist, ob die überhaupt in diese Daten hier hinein gegangen sind oder ganz zu Anfang schon heraus gefallen sind, nicht weiter beobachtet worden sind, also die mögliche Amputation, die diese Patienten erlitten haben, gar nicht dokumentiert ist in dieser Studie, kann man diese Zahlen, glaube ich, nicht werten.</p>
Sawicki	Wir müssten die Aspekte nacheinander betrachten, vielleicht können wir zuerst um Kommentare zu dem primären Studienendpunkt bitten. Zwei Vertreter der Firma sind anwesend.
Smith	Originally, there were two endpoints, and because the FDA made a ruling that in wound-healing studies in the US, one primary endpoint had to be 100% epithelialization, we had the epithelialization as one endpoint. We had surgical closure as a second primary endpoint, so we relegated the secondary closure to a secondary endpoint, so there were, as Armstrong stated, two. And in my statement I said that after the 19 July ruling in 2004, we took the second primary endpoint and relegated it to a secondary endpoint. So the statements are consistent; I just did not state it in my letter that they started with two. Just that the one was relegated to a secondary. So it is consistent, but it was a process that occurred in doing wound-healing studies in the US, that we were presented with an FDA ruling that had us change the way that we were doing it. We had to make a protocol amendment at that point.
Stouch	If I could also just comment on that. Having in the past been an advisor at times for the The Plastic and Reconstructive Surgery Devices Branch of the FDA, the overall definition that they hold all sponsors to is 100% wound closure and not a fraction of that. In terms of how that actually becomes closed, that is not part of the primary definition that they use with biologics and medical devices.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Smith	<p>With VAC therapy, we see fast granulation tissue and an increase rate where you can operate faster, which we call bridging, to close the wound and heal by secondary closure with surgery. And therefore we wanted 100% epithelialization in our two endpoints. And then we also wanted to try to measure how fast, compared to the standard therapy, we have a faster closure and get into surgery faster, in order to stop, because the patients then heals. So we had two as primary endpoints.</p> <p>When the ruling came, we had to move the second primary one to secondary endpoint. We think that the therapy works best in bridging, in most surgical cases, so we still needed to measure; so we kept it, but just moved it to secondary endpoint.</p>
Sawicki	<p>Have you controlled for multiple testing because you investigated two endpoints? Or have you adjusted the p-value for multiple testing? Yes or no?</p>
Stouch	<p>No. The way the primary was set up, and it's a single primary from which the power and sample size was crafted, was comparing the proportion of patients that achieved 100% closure. That was the primary end, and that was the threshold that was used to determine whether the study was a success or failure, based on the design elements. In terms of a step-down procedure or a closed-end hierarchical method for ranking the secondary endpoints: no, this was not considered.</p>
Sauerland	<p>But sample size calculation was based on 100% reepithelialization regardless of whether surgical or not surgical?</p>
Stouch	<p>That is correct. Actually, having joined this process last September, I had the opportunity to go back and review the meeting minutes from the clinical advisory panel that actually devised or designed this protocol. And at that point there were concerns about looking at complete closure and then also the interest of looking at secondary amputations. The statistician of that time had actually worked out the sample size estimate that would allow an effect size to be detected in a certain framework of patients that were relegated for the study. Again the primary, which was 100% closure; the study was powered for that. But they also felt, at least in their correspondence and I believe that my colleague David Armstrong put it in the article here, that those power and sample size estimates were robust enough if the planning estimates held for secondary amputations, and clearly they did not.</p>
Lange	<p>For clarity, you agree that for the primary endpoint stated in the amendment of July 2004, the study is negative. You don't have a significant difference between the two groups concerning the primary endpoint, or don't you agree?</p>
Stouch	<p>I want to make sure I understand; the primary endpoint was 100% wound closure independent of how that closure occurred.</p>
Lange	<p>With or without surgical.</p>
Stouch	<p>Correct. Under that guise, the study was a success, comparing the proportion of patients using a two-tailed Fisher's exact test. The study was also a success when we were looking at more of a pharmacoeconomic or medical utility endpoint and that is a faster time to closure, because certainly Armstrong and Lavery felt strongly that by a faster time to</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	closure, the patients then were at a diminished level of risk. And this is why they believed a secondary endpoint such as reduced secondary amputations, might become obvious in the study.
Sawicki	But what you are saying is that you were forced by the FDA to change the primary endpoint?
Smith	We were not forced; we thought we should comply to be able to take the study for reimbursement to the FDA. We needed to comply with their new set of rules that came out in guidelines for how studies had to be produced in 2004.
Sawicki	This is not a requirement of the FDA to change the protocol or is it? Or is it your decision? What is it?
Stouch	The study was designed to go ahead and broaden the claims that the company is interested in, in trying to ascribe to this product, specifically time to faster closure. And they were looking at this study to go ahead and make a submission to the Food and Drug Administration to broaden or add this claim to the medical device. So under that requirement, they spoke with the FDA at numerous times to get guidance to ensure that the primary endpoint that they were looking at in the study was again the primary endpoint the FDA was now asking all sponsors to follow.
Smith	The study protocol was prepared in 2001 and then the ruling came in 2004, but to be able to use this study for changes in claims, they needed to make this match, so they made the amendment.
Sawicki	For us it is of paramount importance who changed the primary endpoint. Did you change the primary endpoint or was it the requirement of the FDA?
Smith	I believe the company changed it in order to meet requirements for claiming to the FDA.
Sawicki	So this was not a claim of the FDA?
Smith	It was not a claim of the FDA.
Stouch	No, but it was a requirement of the FDA. It's the way the FDA was going to evaluate the results from this study relative to other products out there, to determine whether there is superiority. This is clearly a superiority design; it is not a non-inferiority design. So under that guise, the company responded to their request to accept the unilateral definition. They were telling all the sponsors and continue to tell all sponsors today.
Sawicki	That's quite clear, thank you. So now, to the second problem we have with the discrepancy between table 5 on page five in Armstrong's report and with the original article on page 1705 in the Lancet, figure 1, where there are 19 involved patients in both groups of patients who withdrew, which is in our view a discrepancy when compared to table 5, where the number of patients who discontinued is higher. Could you comment on that?
Stouch	Sure, table 5. The source of this data is actually a case report form that's entitled "Study completion/termination". This information that comes from this form is just double entered and that is what you see here, that has been compiled here. In total, I believe, the

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	<p>number is actually 44, that you get under the VAC group of discontinued, yet you get a summary VAC group of 37. There is a disconnect there. Why is there a disconnect? It's because that in some cases multiple responses were provided by the investigators as to why the patient actually terminated or withdrew.</p> <p>But the other part of this, which does not appear to be obvious from anything that was supplied, is that the design of the study was actually a biphasic or two-phase design. The initial phase was the 112-day randomized phase with blinded photographs for evaluation. That was referred to as the active phase of the study. By protocol, patients who actually completely closed within the 112-day period were then encouraged to continue to investigate questions relevant to recidivism. These patients all continued in the study and they may have terminated in the follow-up phase of the study. What you see here is just a straight tabulation right out of that database that holds nothing but the information for termination and discontinuation, end of study. So, to look at this, I'm afraid I sympathize with your observation here. This appears completely out of context, because it does not jive at all with figure 2 of the manuscript. And in figure 1 there is the flowchart and in figure 2 there is the Kaplan-Meier estimate. So there is a disconnect when you look at the three. The data source again for table 5 is simply the database. The additional information that I think would be very helpful is:</p> <p>When were these terminations filled out? To understand duration of treatment, I can comment as a consultant of the company that the clinical study report has not yet been completed but I can tell you that the first figure or one of the first figures in there is the duration of treatment. So that information should be provided and I think would provide insight because there were no differences in durations of treatment or when these patients actually dropped out of this study.</p>
Lange	<p>Well, it is of interest to know whether or not the rates are the same in both groups and at which time points the patients dropped out, and, if we know that 30% of the patients dropped out after ten days, then the amputation rates are not very informative, so this is an important point. For clarity: You say that the rates given here in the answer from Prof. Armstrong are to be explained by the fact that there are multiple answers given?</p>
Stouch	<p>Well, again we are talking about table 5. This is from a case report form (<i>Lange: it is another database</i>), that one case report form which went into the database and this is basically just a stand-alone compilation, within each treatment assignment, of what the reasons for discontinuation were. This does not break down when this was filled out. Was this during the active phase of the study or was this in the follow-up phase? From the numbers, some of the patients discontinued during the follow-up phase; so that's why you are seeing the elevated numbers.</p>
Lange	<p>But of interest concerning the study is the follow-up phase, the whole study phase from day 0 to day 112, because you report the outcome of the patients during three months and not during the active treatment phase.</p>
Stouch	<p>I am afraid that when this question was posed I think that what happened was that they provided all of the information that they had with regard to discontinuations. But they did not truncate the specific patients who actually dropped out of the study after the initial phase was completed for those patients.</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Sawicki	No, I don't think so.
Lange	There are patients listed here who dropped out after three months.
Stouch	After day 112, some of those patients who are in the study. You see, there are two phases of the study: The first phase was up to day 112 and if you closed at day 112 or before you were encouraged to go into follow-up. We had discontinuation and termination forms in the follow-up. Some of those responses, some of those values are in this table. In addition, this is not mutually exclusive; the answers were independent to the investigators, so again, two responses could come for a specific patient.
Sauerland	Could you explain why the numbers in the first column do not add up?
Stouch	Sure, and that is that scenario where a patient may have had an adverse event and then became lost to follow-up. So in terms of termination there was an ongoing adverse event. I am not saying that this is the scenario, but that is how this happens; that you have multiple responses for reasons of termination. They were asked to select what was the most appropriate. I am afraid that some of the investigators checked multiple boxes.
Sauerland	And what about the discrepancy with 77, which should be the sum of 33 and 37, but is not?
Stouch	There should be a 44 there. Again, it goes back to this definition of "completed". What happens is that when the investigator is filling this out, it is in the investigator's own mind: Did that patient complete? That is different from the definition that was used in the analysis. So the investigator is filling out a report form that says: Did your patient complete, yes or no? In the investigator's mind, if the patient was supposed to come in and finish the study at day 112, yet had his or her last visit at day 105, in their mind that patient may be completed. But by our analysis definition they were not completed. The converse can also exist where a patient actually dropped out of the study during the follow up and was not considered to be completed by the investigator. However, they did complete the active phase. So the problem here is one of nomenclature and definition. What does "completed" mean in this table? And "completed" is in the observation, in the mind-set of the investigator for that patient. But that is why, when you reconcile this table relative to the analysis presented in The Lancet, the two do not coincide.
Sawicki	So, if I got your comment right, you say that the dropout of 40 patients in the VAC treatment group and 38 in the control group is due to the fact that these patients dropped out after 112 days?
Stouch	It is every version: it is that they dropped out before, or they dropped out after. For example: if a patient left after 92 days but was considered to be closed, the investigator may have looked at it and said: "But that patient is not completed, because I want him to enter the follow-up phase".
Sawicki	OK fine; so if we consider the numbers in figure 1 and the numbers in table 2 of the comment by Prof. Armstrong, then we will end up with 30 patients in the VAC group and 27 in the control group who dropped out after the 112 days, is this right? This is a subtraction.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Stouch	If that is what the subtraction is, the answer is yes.
Sawicki	So this makes altogether 57 patients who dropped out after the study closure, after 112 days, is this true?
Stouch	If that is what the map shows, yes.
Sawicki	If you look at figure 2 at the time point 112 days, you have only 20 patients in this study. How can you have a dropout of 57, when only 20 patients are in the study?
Stouch	OK; let us talk about figure 2, the time-to-event analysis, and what information went into that. This is an analysis looking at the time to complete closure censoring patients who actually did not close at the time of the end of the analysis.
Sawicki	I am talking about number at risk.
Stouch	Right, so if we look at the very end we see 15 that are at risk for the control group and 5 that are at risk for the VAC group.
Sawicki	Right.
Stouch	OK; perhaps the easiest way to deal with it is to look at the response on page 3 of 5 that was provided, from the handout that was just given. You remained at risk and again what we are looking at on this Kaplan-Meier estimate is a state change. Patients presented in this study with an open wound and what we are looking for is: When did that state of the patient change? When did they go from being completely open to being completely closed? Incidentally, we felt that it was a conservative way to look at this, because if we did not have an observation for the patient, then the patient could not be reported as a success to the analysis, because they started in a scenario of an open wound. This is the exact opposite of a survival analysis, where everyone starts and is alive, and what we are looking at is the time to death. Now, if you look at the five patients, and if you see, under reconciliation statement number 2, which is relative to figure 2: five NPWT patients remained at risk for achieving complete closure after day 112. What that means is: There were five patients that did not have their final study visit before or on day 112. Specifically those five patients were seen on day 113 and on day 114. And I believe that is described in the next page at the top of page 4.
Smith	I think when I saw this, the "at risk", the part that confused me was, they are not at risk therefore they still have open wounds. They are at risk because the statistician had not seen them, in reporting to either "closed" or "not closed" on day 112.
Lange	I must come back to the question by Prof. Sawicki, this does not hold with your information just given concerning table 5 in the Armstrong statement, because you should have, if we subtract here, in the VAC group 44 patients who discontinued treatment or the study before and after day 112. And 19 are given before day 112 in The Lancet publication, if you subtract this, it remains about 33, no 23 or something like that. So you have to expect 23 patients at risk at time point 112.
Stouch	Right, that is absolutely correct.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Lange	We see only five here.
Stouch	Are we talking about figure 2?
Lange	Yes.
Stouch	Figure 2 again. The data source of figure 2 is not the study termination form; table 5 is the study termination form, which is completely different from what we are looking at in figure 2. Figure 2 is looking at time to the event and the event is having a bed-side measurement with a collaborative digital photograph with digital photometry behind it that says that the patient's wound closed. Now, the other part that enters into the figure has to do with the censoring and that is: For how long a period was the patient seen? Table 5 is a complete disconnect, because an investigator may have said: "The patient is discontinued", when they had closed. Or they may have said that the patient completed the study, when they did not make it all the way to day 112. The problem is that table 5 does not answer the question that you asked.
Lange	Patients were lost to follow-up before closing their wound, maybe.
Stouch	Yes, I think that what is needed is a listing.
Lange	They were withdrawn by the investigator, although they had, maybe, closed their wound.
Stouch	It is in the view of the investigator and their interpretation of how they rated the patient. Whether they saw this patient as completed or discontinued. These data do not reconcile because it also includes the second phase of the study.
Sawicki	Da kommen wir jetzt nicht weiter. Das stimmt auch nicht.
Stouch	May I ask you to follow up in terms of reconciling table 5 which is obviously problematic? Should a listing be supplied?
Sawicki	Well, there must be some logic in it, if you had in one group 20% without a wound closure in the figure 2, and you have still five patients in there, this cannot add up to more than 50%, what you have in table 5. That does not make any sense to me, but perhaps I have to think about it. We will write again to you and try to figure it out in a more clear way.
Stouch	I think the last point I would like to make is on figure 2. We are looking at a completely different endpoint, looking at time to closure. The two pieces of information I need to know are: I need to know how long do I have observations on you and the other is I need to know whether you are closed.
Sawicki	Anyhow there are 77 patients in each group or so or 74 in the beginning. And then the number of censored and number at risk at the end must add up into the total sum. If you have thereafter a dropout rate of 50%, this must come from somewhere.
Stouch	Yes.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Sawicki	And they are not there at the end. Perhaps we have to figure it out thereafter.
Stouch	The problem was the investigators at the 18 clinical centers, and their interpretation when they saw the study termination form. How they completed that, that is the issue.
Sawicki	I think we will switch again to our normal language which is German.
Smith	I would like to thank you all for the opportunity to address and clarify in English.
Sawicki	Thank you for coming and for clarifying. But we will need your help in addition to this conversation, still.
Smith	Yes.
Sawicki	Ja, weitere klärende Anmerkungen zur Armstrong-Studie? Das ist nicht der Fall. Dann müssten wir jetzt zu dem Punkt kommen, den wir uns schon vor dem Mittag zugewendet haben: spezifische Indikationen.
Willy	<p>Noch einmal zur Armstrong-Studie. Und zwar unter 5.3.12 "Reduktion unerwünschter Wirkungen und Komplikationen" im Vorbericht auf der Seite 67 und 68 nehmen Sie Bezug auf unerwünschte Wirkungen, Nebenwirkungen, Komplikationen: "Zusammenfassend finden sich uneinheitliche Ergebnisse. Während in der Studie von Armstrong deutlich häufiger Wundinfektionen beobachtet werden, zeigen andere Studien eben das Gegenteil." Auf Seite 70 des Vorberichts im ersten Absatz steht: "Im Hinblick auf das Auftreten bzw. die Vermeidung von Komplikationen sind die Ergebnisse uneinheitlich." Der G-BA soll das als Entscheidungshilfe nutzen, was Sie geschrieben haben. Man muss davon ausgehen, dass einige Laien dabei sitzen oder weniger klinisch fest im Sattel sitzende Kollegen, die wahrscheinlich auch zum großen Teil aus Zeitgründen nur die Zusammenfassung lesen werden. Und wenn jetzt jemand liest und über ein Therapieverfahren entscheiden muss und letztendlich dann geprimed wird durch einen einzigen Satz, dann fragt der sich vielleicht, was steckt da jetzt dahinter. Er fragt sich vielleicht aber auch nicht.</p> <p>In der Armstrong-Studie auf Seite 1708 in der rechten Spalte im zweiten Absatz steht: "Nine (12%) NPWT patients had a treatment-related adverse event; one of which was classified as serious": Da beschreibt er die therapierelevanten Komplikationen. Diese Zahlen verwenden Sie in ihrem Kapitel 5.3.12 überhaupt nicht. Sondern Sie stützen sich im Grunde genommen bei der Reduktion unerwünschter Wirkungen ja nur auf den Absatz zuvor. Sie schütteln den Kopf Herr Lange?</p>
Lange	Ja, also wir haben hier zwei Zahlen aus diesem Bericht mitgeteilt. Das ist einmal die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse bzw. Komplikationen die aufgetreten sind, die in der linken Spalte der Seite 1708, linke Spalte, zweiter Absatz aufgeführt werden: "40 (52%) patients assigned to receive NPWT and 46 (54%) patients assigned to receive control treatment had one or more adverse events during the study, but this difference was not significant." 40 Patienten, die Vakuum erhalten haben, und 46 Patienten aus der Kontrollgruppe hatten ein oder mehr unerwünschte Ereignisse während der Studienphase. Das haben wir in der ersten Zeile dargestellt und dann kommt in der rechten Spalte der Hinweis: "The most commonly reported adverse event was wound infection; 13

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	(17%) NPWT..." Bei 17% Patienten in der VAC-Gruppe wurde eine Infektion beobachtet.
Willy	Was Sie jetzt auf Tabelle 27 in ihrem Vorbericht bringen, ist ein wilder Mix von zwei komplett verschiedenen Dingen, nämlich zwischen der Komplikationsrate einer Therapie und der Vermeidung von Komplikationen.
Lange	Diese Zahl 40 ist ja in der Publikation. Und wir geben das wieder, was in der Publikation steht. Da müssen wir uns ja drauf verlassen können.
Willy	Das ist ja nur ein Aufzählen, aber es geht ja um die Interpretation. Wenn Sie jetzt bringen, Reduktion unerwünschter Wirkungen, dann dürfen Sie ja nicht die Komplikation, die "therapy-related" sind, da hineinbringen. Sie beziehen sich ja auf die Wundinfektionen, die letztendlich reduziert werden.
Lange	Der englische Begriff "adverse events" ist im Deutschen mit unerwünschte Ereignisse übersetzt. Letztendlich ist das das, was hier steht.
Willy	Sie sagen, dass eher mehr Wundinfektionen auftreten. In der Lancet-Studie wird aber gezeigt, dass eben weniger Komplikationen auftreten.
Gregor	Zwei Formulierungen nennt die Studie. Die eine Formulierung ist Wundinfektion und die andere Formulierung ist therapieassoziierte Wundinfektion.
Willy	Ganz genau.
Gregor	Es ist nicht definiert in dem Paper, wie eine Wundinfektion, die im Zusammenhang mit der Vakuumtherapie auftritt und beschrieben wird, denn kausal getrennt wurde von der Therapie, das würden wir bei sonstigen negativen Ereignissen auch nicht durchführen, dass wir sagen, wir können uns festlegen, dass diese nicht kausal zusammenhängen. Eine Aufzählung der aufgetretenen negativen Ereignisse, das war die Zahl, die wir zugrunde gelegt haben, weil eine Beschreibung der Differenzierung nicht vorlag.
Willy	Sehe ich das komplett falsch, wenn ich sage: Auftreten von Komplikationen wäre eigentlich ein therapieassoziiertes Problem. Ist das falsch?
Lange	Im Bereich klinischer Studien spricht man von unerwünschten Ereignissen und nicht mehr von Nebenwirkungen, weil genau dieses Problem besteht: Wie kann ich denn diese Kausalität bewerten, wie kann ich sie nachweisen. Und wenn wir hier ein Ergebnis haben, was zeigt, dass im Verlauf wesentlich mehr Wundinfektionen in der einen Gruppe auftreten, als in der anderen Gruppe, dann kann es zufällig sein, oder es kann etwas unmittelbar mit der Therapie zu tun haben oder sekundär sein. Was man zu dem jetzigen Zeitpunkt noch gar nicht weiß. Wir haben ja das Problem, dass es auch unerwartete unerwünschte Ereignisse gibt, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung oder auch der Studieninterpretation noch gar nicht bekannt sind. Es ist kritisch, sich auf eine subjektive Einschätzung, da habe ich eine Kausalität, zu stützen. Wir beschreiben alles, was aufgetreten ist.
Willy	Dagegen sagt ja keiner was. Man darf ja alles beschreiben, bloß man muss es zum richtigen Zeitpunkt dann auch richtig benennen. Der Autor beschreibt Effekte, die er therapie-

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	assoziiert einstuft, egal wie valide jetzt diese Einstellung ist, aber er hat es zumindest einmal gemacht und zeigt, dass es eine Verbesserung gibt.
Sawicki	Sie möchten, dass wir in diesen Absatz auf Seite 70 die "Vermeidung von Komplikationen der Therapie" schreiben.
Willy	Wenn es auch alles ein bisschen schwammig formuliert sein mag in der Gesamtliteratur, dann wäre es wahrscheinlicher das Korrektere, wenn man schreibt, in Hinblick auf die Vermeidung von Komplikationen sind die Ergebnisse uneinheitlich. Das mag so stimmen, dass aber im Hinblick auf das Auftreten von Komplikationen man das ja eigentlich nicht sagen kann. Was sagen die Kliniker dazu? Also hier werden doch in der Armstrong-Studie die therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse beschrieben, das sind ja eigentlich Komplikationen der Therapie. Diese treten weniger häufig auf bei der VAC-Therapiegruppe als bei der Kontrollgruppe. Sehe ich das falsch? Wie interpretieren Sie das jetzt?
Lange	Dafür treten die nicht von den Investigatoren als mit der Therapie in Zusammenhang zu bringende Infektionen noch viel wesentlich häufiger in der VAC-Gruppe als in der Kontrollgruppe auf. Da beisst sich sozusagen doch die Katze in den Schwanz. Ich muss doch diesen Unterschied irgendwie interpretieren.
Willy	Korreakterweise müsste man der Sache nachgehen. Man müsste vielleicht fragen, warum kommt es überhaupt zu diesen Wundinfektionen bei der Vakuumtherapiegruppe.
Lange	Wir stellen nur die Beobachtung dar.
Sawicki	Gut, das ist jetzt klar geworden.
Spraul	In der Zusammenfassung des Berichts auf der Seite 69 steht: "Eine Verkürzung der Heilungszeit der Wunde; diese Ergebnisse sind allerdings aufgrund einer durchweg nicht erfolgten bzw. nicht realisierten Verblindung schwierig zu interpretieren". Es sind Fotografien durchgeführt worden, und die sind von einem verblindeten Bewerter sozusagen bewertet worden. In der Armstrong-Studie steht, dass die Verblindung nicht komplett möglich war, was ich auch durchaus verstehe, weil jeder der auf diese Fotos guckt, der sieht klar, wo ist VAC und wo ist nicht VAC. Andererseits muss man sagen, wenn die Wunde zu ist, dann ist sie zu, das kann man ja auch nachvollziehen, sodass also dieses Kriterium "die Zeitdauer bis zur kompletten Wundabheilung" nicht verblindet dargestellt wurde. Das kann ich nicht so ganz nachvollziehen.
Lange	Ein Aspekt ist dabei die komplette Wundheilung mit oder ohne die Chirurgie, denn wenn ich das chirurgische Eingreifen mit hinein bringe, ist natürlich ein großes subjektives Moment dabei, denn da ist die Wunde noch nicht komplett zu.
Spraul	Haben wir denn Daten für die Wunden für die Untergruppe, die primär direkt geheilt worden sind?
Lange	Ja. Die Patienten mit Wundverschluss mit Chirurgie sind 12 (16%) in der VAC-Gruppe versus 8 (9%) in der Kontrollgruppe.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Spraul	Und der Zeitraum, ob die schneller geheilt sind.
Sauerland	Abgeleitet von der Kurve insgesamt.
Spraul	Da haben wir gar keine separierten Daten?
Sauerland	Uns würde vielmehr die andere Gruppe interessieren, die Gruppe der Patienten, die einen chirurgischen Wundverschluss erfahren haben, wie groß die Wunde zum Zeitpunkt des chirurgischen Wundverschlusses war. Ob die Wunden wirklich in beiden Gruppen gleich groß waren, oder ob vielleicht sogar in der VAC-Gruppe die Indikation zum chirurgischen Wundverschluss eher gestellt wurde als in der konventionellen Gruppe.
Spraul	Heilen die Wunden schneller ab ohne chirurgischen Eingriff?
Lange	Es gibt eine Abb. 3 auf der Seite 1708 in der Armstrong-Publikation, dort werden Zeiten bis 76-100% Granulation dargestellt zwischen den beiden Gruppen. Nur ist nirgendwo beschrieben, wie die Zahl von jeweils 15 Patienten, die dort zugrunde gelegt wird, zustande kommt. Oder es ist schwierig zu interpretieren, weil eben nicht alle Patienten, die offensichtlich eine komplette Wundheilung erfahren haben, dort aufgeführt sind, es waren 15 Patienten. Welche Patienten das jetzt genau sind, müsste man auch noch einmal klären, es sind eben hier nicht alle Patienten beschrieben.
Spraul	Das 0,005% Signifikanzniveau im Abstract bezieht sich auf die gesamte Gruppe.
Lange	Ja, richtig. Diese 0,005 bezieht sich schon auf diese Abb. 3 auf diesen Zeitverlauf. Aber hier sind nur 1/5 der Patienten beschrieben, die überhaupt in der Studie drin waren. Das erschwert die Interpretation etwas.
Sauerland	Das sind nur die Patienten, die mit einer 0 bis 10-prozentigen Granulation in die Studie eingestiegen sind.
Lange	Eine posthoc Subgruppenanalyse, deren Interpretation gemeinhin immer etwas problematisch ist.
Sawicki	Das ist natürlich sehr schwer, wenn nicht klar ist, wann welche Patienten heraus gefallen sind, diese Kaplan-Meier-Kurve überhaupt zu interpretieren.
Willy	How can you explain the report of adverse events of wound infection in the NPWT group of 17%? Did they start the therapy with wound infections?
Smith	The adverse-event form? If the patient had infections, the investigator would then tick the box, so it would be an adverse event. It was the only place for them to record it on the form. So, if you read the first full paragraph, the most commonly reported adverse event was wound infection, 13. And to follow that sentence it says "But none of these 13 were related to therapy; it was already infected". Of the others, of the 5% of the patients who had adverse events, two of these patients, five events in the control group, were related to treatment. Those were the ones who developed infection after the start of treatment, as opposed to the beginning. It was an adverse event because "infection" was the only place to document it in the tick box.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Willy	But then the question is: Is this the correct definition for "adverse effect", if there was initially wound infection?
Smith	Some patients with pneumonia, which would not be related to treatment, this is infection anywhere, they were captured here under adverse events. The next paragraph does specifically address wound infection. When you drop down further you will see then a definition, with information specifically on wound infections.
Willy	Also mich würde mal interessieren, was jetzt ein Fachmann aus Deutschland, der klinische Erfahrung hat mit dem diabetischen Fuß, zu diesem ersten Absatz da so interpretiert.
Sawicki	Da haben wir einige am Tisch.
Willy	Das sieht doch danach aus, dass die primär infiziert waren.
Chantelau	<p>Die Patientenselektion schließt ein, dass Leute mit floriden Infektionen inkludiert waren. Ein Ausschlusskriterium war die unbehandelte Osteomyelitis. Es ist keine Rede davon, ob sie eine behandelte Osteomyelitis hatten und falls ja, ob die saniert war. Also da waren Leute mit floriden Osteomyelitiden.</p> <p>Da waren auch Leute dabei mit klinisch relevanter pAVK, das muss man auch noch berücksichtigen. Der Cutoff für die Inklusion war ein Knöchel-Arm-Index von kleiner 0,7. Armstrong hat in einer früheren Untersuchung, wo er das Texas University Grading System dargestellt hat, einen unteren Cutoff für pAVK von 0,8 genommen. Es sind also Leute mit einem Knöchel-Arm-Index zwischen 0,7 und 0,8, nach diesem Texas Grading System also Ischämiker, also Leute mit peripherer ischämischer Durchblutungsstörung inkludiert gewesen. Wie die Verteilung dieser Leute auf die Gruppen vorgenommen wurde, ist uns überhaupt nicht mitgeteilt worden.</p> <p>Alle diese Patienten mit Wunddefinition gehören in Level 2 und 3 des University Texas Grading Systems, das jedoch Wunden bei Leuten einordnet, die keine Durchblutungsstörungen haben. Grade 3 ist 90% risk of amputation und Grade 2 ist 28% risk of amputation. Das heißt also eine Verdreifachung des Amputationsrisikos allein durch die Zuordnung in eine andere Gruppe. Und dann kommen noch dazu die Stages A, B, C und D dazu. A ist ohne Infektion und ohne AVK, B ist mit Infektion, C ist nur mit Ischämie und D ist Ischämie und Infektion. Am Schluss haben sie 100% Amputationsrisiko. Das heißt also in diesen beiden Gruppen ist eine so inhomogene Patientenverteilung, die auf jeden Fall auch in die Studienbeschreibung hätte hinein gemusst, die sagen wie alt die Leute waren, wie viel Männer, wie viel Frauen, wie viel geraucht haben, wie viel Alkohol getrunken haben. Das interessiert schon auch, aber das Wundstadium interessiert natürlich noch viel, viel mehr.</p> <p>Am Fuß ist es eben so, dass wir mit der VAC-Behandlung bei florider Osteomyelitis keine guten Ergebnisse haben. Und so interpretiere ich eben auch diese Wundinfektionen, die Sie in der VAC-Gruppe hier haben, das wundert mich überhaupt nicht.</p> <p>Und Sie geben in der Kontrollgruppe mehr Amputationen an. Dann möchte ich mal wissen, wie ist denn die Kontrolltherapie überhaupt durchgeführt worden. Dazu gibt es kein</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	<p>Wort, das wurde gemacht "at the discretion of the attending physician". Da wurde alles Mögliche in die Wunden reingestopft, da wurden all die Nahtverbände reingestopft, da wurde überhaupt nichts gesagt, wie die drainiert worden sind.</p> <p>Und dann wurde die Druckentlastung erwähnt, die sollten alle irgendwie den Druck entlasten, ja die einen kriegten Sandalen, die anderen kriegten Orthesenstiefel. Wer kriegte denn überhaupt was? Mit so einem VAC-Ding unten am Fuß herumzulaufen, das können Sie doch überhaupt nicht. Das heißt also die Druckentlastung ist in der Kontrollgruppe möglicherweise ganz anders gewesen als in der VAC-Gruppe. Dafür ist auch nicht adjustiert worden. Das heißt also, allein aus klinischer Sicht ist das von höchster Fragwürdigkeit.</p>
Wetzel-Roth	<p>Ich sehe im Quartal ungefähr 200 bis 300 Patienten mit chronischen Wunden, dabei sehr viele diabetische Füße. Was ich bei der VAC erlebe ist, dass wir Grenzzonen haben, in denen wir die Patienten noch behandeln können. Das diabetische Fußsyndrom ist ein Konglomerat von sehr vielen verschiedenen Wundzuständen.</p>
Willy	<p>Die 13 Wundinfektionen sind eigentlich keine originären Adverse Effects im Sinne von unerwünschten Nebenwirkungen, sondern das sind schlummernde Infektionen, und da muss man sich fragen, ob das richtig war, denn das springt eigentlich dem Kliniker ins Auge, wenn er das liest, deswegen muss das korrekterweise nachgefragt werden.</p>
Spraul	<p>Das Problem mit der Definition dieser Ulzera ist immer ein Problem, und ob man jetzt den Cutoff Point bei 0,7 oder 0,8 nimmt, das ist eigentlich nach meiner Ansicht nicht unbedingt entscheidend, solange man die Daten zeigt und sagt. Es werden in der Armstrong-Studie nur amputierte Wunden behandelt. Wir haben hier schon eine Selektion auf bestimmte Wunden. Eigentlich hätten wir hier gern gewusst, wie groß sind die Wunden in beiden Gruppen gewesen? Und natürlich auch: wann sind die geschlossen worden?. Vielleicht kann man diese Information noch bekommen.</p>
Gregor	<p>In dem Problemfeld diabetischer Fuß ist es extrem schwierig, ein homogenes Krankengut zu definieren. Es ist zumindest ein nachvollziehbares Krankengut, das relativ eng eingegrenzt ist. Und es gibt eine exzellente Definition einer klaren Gruppe, und da sollte man auch die Daten nicht schlechter machen als sie sind.</p>
Chantelau	<p>Also dem muss ich doch widersprechen. Das ist eine Scheindefinition, das ist eine Maskendefinition, die den Statistiker und den Biometriker befriedigt, aber die aus klinischer Sicht natürlich völlig unhaltbar ist, weil da Äpfel mit Birnen in einen Topf geworfen werden und das wird nicht klargemacht, in welchem Topf sind mehr Äpfel und in welchem Topf sind mehr Birnen. Wenn an dieser Stelle der riesengroße Unterschied zwischen den verschiedenen Wunden stattfindet, dann ist das von Relevanz, und da muss man wissen, wie das auf die Gruppen verteilt ist.</p> <p>Das ist genauso die andere Definition, das ist der Amputation-Level auf dem Metatarsal-Niveau, wir haben 5 Metatarsal-Knochen. Sie können da einen Knochen heraus schneiden eine Ray Resection machen, dann haben Sie noch vier. Oder Sie können eine transmetatarsale Guillotine-Amputation machen, dann haben Sie alle durchgeschnitten. Das sind natürlich extrem unterschiedliche Voraussetzungen.</p> <p>Sie können eine Osteomyelitis in so einem Knochen drin haben, die Sie chirurgisch be-</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	handeln, indem Sie ganz und gar resezieren. Wir haben keine Keime, wir haben keine Histologie, wir haben keine Indikation für die Amputation überhaupt, wir haben auch keine Indikation für die Nachamputation. Das ist also ein riesengroßes, inhomogenes Patientenkollektiv. Und wenn Sie dann auch noch diese Dropout-Rate haben, dann haben Sie nachher für jede Situation zwei Patienten auf 18 Zentren verteilt, deren Kontrolltherapie noch nicht mal standardisiert worden ist.
Spraul	Wir werden immer inhomogene Studiengruppen haben beim diabetischen Fuß. Und hier haben wir wenigstens schon mal den Ansatz, dass die ja jetzt nur Operierte genommen haben, und man kann natürlich unterschiedlich operieren. Aber wenn es halbwegs verteilt ist auf die beiden Gruppen und diese Information da wäre, dann ist gegen so ein Studienprotokoll nach meiner Ansicht überhaupt nichts einzuwenden.
Lange	Auf der einen Seite haben wir eine niedrige Amputationsrate in der einen Gruppe, und wir haben auf der anderen Seite ein nicht so schönes, unerwartetes Ergebnis, was dem ein bisschen entgegensteht. Was wir getan haben, ist beides darzustellen. Was soll man denn mehr? Ich glaube, dass man nur eins darstellt, ist falsch, und beides nicht darzustellen, wäre auch falsch.
Wozniak	Also ich verstehe das durchaus, steht auch auf der Tagesordnung, dass wir diese Studie diskutieren, wohl deshalb, weil sie im Gegensatz zu der restlichen Literatur eigentlich eher vielleicht das Flaggschiff der Studien sein sollte. Was nun jetzt aber hier passiert ist letztendlich, dass wir uns gegenseitig eigentlich in die Tasche reden, wie schlecht dieses ganze Ding eigentlich ist. Von daher muss ich mal fragen, ist das üblich, dass hier einzelne Studien dann bei solchen Situationen besprochen werden?
Sawicki	Haben wir bisher nicht gemacht. Es ist aber etwas Herausragendes, weil für diese Art der Behandlung diese Studie aufgrund der aufgenommenen Patienten und des randomisierten Designs eine Ausnahme bei der Evidenz, die wir zu beurteilen haben, darstellt. Das haben wir bisher so in dieser Form nicht gemacht, dass man sich eine Studie herauspicks und sie so lang bespricht. Aber aufgrund der Bedeutung dieser Studie ist das jetzt diese Ausnahme. Das ist der Grund.
Wozniak	Sie meinten es also prinzipiell und primär gut.
Lange	Ja natürlich.
Wozniak	Für mein Empfinden ist das nicht unbedingt nachvollziehbar. Ich kann verstehen, dass von der Firma jemand hier ist und die Vertreter aus der Studiengruppe, aber letztendlich das, was wir hier diskutiert haben, war doch eigentlich jedem klar.
Sawicki	Wir haben versucht, das hier zu klären. Es ist nicht abschließend möglich, vielleicht können wir noch durch schriftlichen Austausch hinterher das noch vervollständigen. Also es gab Diskrepanzen, die wir uns so aufgrund der schriftlichen Daten nicht erklären konnten, und haben erhofft, was jetzt nicht passiert ist, dass wir einiges noch klären können, aber vielleicht geht das noch.
Smith	May I say several things as I have listened? 1) Even though the classifications were one and two: We tried to minimize the heterogeneity of the population by making sure that they were not ischemic, by using assessments (e.g., if toes were present, toe assessments)

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	<p>in order not to have ischemia add into this. The discussion is not surprising to me. This is the difficulty we have in assessing wounds. Why, if you look at the literature across the base in wound healing, the populations are not homogeneous; they are very heterogeneous and we have to try to assess them in some fashion to minimize the discrepancies between the patients, to arrive at what the therapy is, regardless of drug or device, to get to: What is this device or therapy doing to improve the patient or not improve the patient? So we try to come with assessments; diabetes, to minimize it. We try to minimize ischemia. We try to minimize offloading differences. But if a patient does not need a full offloading device, we give them the option of the physician to make a choice – very real world. We choose centers with experts who take care of diabetic ulcers and wounds.</p> <p>And this study only included patients who had previous infection assessment, and who had some type of need for amputation, at whatever level. I take from the discussion that we did not say exactly what level. But anywhere from the ankle below. Amputation, no ischemia. Infection was present or not present, but if infection was present: antibiotics were given. And this is where the physician would typically use this therapy. So we tried to use this therapy at the time when in the real world this therapy is being used. To try to come to an answer. It is very difficult.</p>
Sawicki	Well of course, it is difficult and it is a prerequisite of some of the reports we read every day. One of the criticisms here was that the quality of the report is poor. There are a number of important questions that are not reported in this article.
Smith	Yes, we have only six pages in Lancet, we have had more than two hundred communications back and forth with them; cutting down, cutting out, taking paragraphs out. It was amazing.
Sawicki	This can only apply to the printed form. There is unlimited space on the website of Lancet to provide this information. This cannot be an argument. So you could have provided this information on the website.
Smith	Yes. We also have quality of life data, we have photographic evidence, we have other studies out of this. A study that we will then start to produce in order to have an answer in written form for many of these questions. Because it is not just one paper from this but many, to try to answer many questions.
	TOP 6: Spezifische Indikationen
Sawicki	<p>We are quite sure that it is much easier to criticize than to do one yourself.</p> <p>Immerhin haben wir ja fast eine Stunde über die Armstrong-Studie gesprochen. Ich finde es aber gut, dass man eine solch außerordentlich wichtige Studie so bespricht. Jetzt kommen wir zu dem Punkt "Spezifische Indikationen" und den Tagesordnungspunkt würde ich gerne dahingehend verstanden wissen, dass wir von Ihnen Empfehlungen bekommen, in welchen spezifischen Indikationen man hierbei auf große, randomisierte Studien verzichtet. Übrigens, das ist auch etwas, was in den Methoden des Gemeinsamen Bundesausschusses so beschrieben wurde, dass in bestimmten kleinen Untergruppen man auf eine solche Darstellung im Rahmen von großen, prospektiven Studien, die randomisiert sind, verzichtet.</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Meißner	Eine spezifische Indikation würde ich sehen im Dekubitalulkus. Herr Prof. Nord von der Uni Konstanz hat dazu Untersuchungen gemacht, rein was die Kostenseite betrifft. Das Dekubitalulkus hat Heilzeiten heute von mehreren Monaten, ich meine jetzt nicht die Ulzera, die in spezifischen Zentren mit Schwenklappenplastiken versorgt werden, sondern die Masse der Patienten, die sich in den Krankenhäusern a priori findet und denen man schon mit einer Vakuumversiegelung einen deutlichen Benefit bringen kann a) eine schnellere Wundheilung, dann eine Wundverkleinerung und dann gerade eine deutliche Vermeidung von septischen Komplikationen. Das sollte spezifisch mit aufgenommen werden.
Chantelau	Sie meinen doch den Dekubitalulkus am Sakrum.
Meißner	Am Steiß und am Trochanter, nicht an der Ferse.
Sauerland	Gerade zum Dekubitalulkus gibt es ja nun in dem Bericht eine randomisierte Studie, von daher würde man sich, wie gerade in diesem Fall primär auf die randomisierte Studie eher verlassen, als jetzt nach anderen Berichten suchen, die einen eventuell großen Therapieeffekt zeigen.
Wozniak	Diese randomisierte Studie von Wanner ist auch in der Vergleichbarkeit problematisch, weil einmal Dekubitalulzera bei tetraplegischen Patienten oder paraplegischen Patienten gegenüber anderen Entitäten der Erkrankung betrachtet werden. Die Paraplegiker sind völlig anders zu bewerten aufgrund ihrer neuronalen Situation.
Wetzel-Roth	Ich habe vorhin schon auf die Mediastinitis hingewiesen. Den freiliegenden Bypass in der infizierten Bypass-Situation kann man nicht in einer prospektiven randomisierten Situation erfassen.
Sawicki	Es gibt randomisierte Studien zu verschieden Arten der Reanimation.
Wetzel-Roth	Der freiliegende Bypass war bisher immer eine Indikation, den Bypass zu explantieren, das Bein zu amputieren.
Gregor	Aus der Diskussion, welche Punkte wir bisher unter diesem dramatischen Ereignissen hatten möchte ich zusammenfassen: Die Mediastinitis, die freiliegenden Gefäßprothesen, Tumor- und Strahlentherapiesituationen, plastische Chirurgie, offenen Frakturen, bestrahlte Wunden und die peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten.
Chantelau	Das ist ein Missverständnis, dass die pAVK da reingehört. Wer hat das gesagt? Wo gibt es bei der pAVK dramatische Besserung durch VAC?
Willy	Prof. Steinau hatte vorher gesagt, dass das Sinn macht, die VAC-Therapie zur Granulationsgewebbildung zu nutzen und wahrscheinlich hat Herr Gregor das so aufgegriffen.
Gregor	Und da ist die Situation der Alles- oder Nichtssituation, wenn ich kein Granulationsgewebe bei dieser Wundsituation bekomme, ende ich mit der Amputation.
Chantelau	Dann würde man dazu aber die Einschränkung machen müssen, dass das unter der Indikationsstellung durch den plastischen Chirurgen geschieht.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Wozniak	<p>Es gibt auch bestrahlte Areale, die letztendlich sich infizieren, also alte Radiatio-Ulzera im Bereich der Achsel haben so ein Problem auch. In der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses steht: "Soweit qualitativ angemessene Unterlagen mit dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schadensabwägung dieser Methode, aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigen Evidenzstufe bedarf jedoch, auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit zum Schutze des Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe 1 abgewichen wird, dafür ist der potenzielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung beim Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen."</p> <p>Das heißt, wir sind hier wieder bei der Nutzen-Risiko-Abwägung ohne Subgruppenanalyse. Da kommen wir wieder zurück auf die zweite Frage meiner methodischen Kritik. Wir haben einen Haufen von Studien und sehen, dass die Möglichkeiten der Auswertbarkeit hinsichtlich einer Nutzen-Risiko-Abwägung schwierig ist. Also von daher noch einmal die Frage: Ist es nicht sowieso notwendig, jetzt vielleicht auch nach der Anhörung für Sie, nicht nur in diesen Subgruppen, sondern grundsätzlich einfach das Level 1 etwas herunter zu nehmen? Kann man Studien niedriger Evidenzlage ohne Vergleichsgruppe zulassen? Speziell vor der Frage: Nutzen-Risikoabwägung einer Therapie? Also nicht der Therapievergleich VAC gegen irgendeine Alternativtherapie, sondern Nutzen-Risiko der Anwendung von VAC.</p>
Lange	Das können die doch nur im Vergleich zu etwas Anderem machen, sonst macht das doch gar keinen Sinn.
Wozniak	Wenn Sie 100-mal eine Methode anwenden und Sie haben 100-mal ein Problem, wollen Sie dann eine randomisierte Studien daraus machen, um das zu beweisen?
Sawicki	Nein, dann nicht, dann natürlich nicht.
Wozniak	Der Auftrag ist ja eine Nutzenbewertung im Sinne des Patienten zu erbringen. Das wird so nicht gehen, aber Sie müssen ja dem Auftrag nahe kommen. Und um dem nahe zu kommen ist die Frage relevant, wie sicher ist die VAC für den Patienten? Sollte man zur Beantwortung dieser Frage nicht auch andere Studien herbei nehmen, um einfach nur zu sehen, wie sicher ist die VAC. Wie viele negative Adverse Effects im weitesten Sinne sind denn überhaupt beschrieben. Dieser Punkt wird nirgendwo benannt, aber den halte ich für wichtig. Ist ja nur eine Fragestellung, weil das bedeutet natürlich Sichtung der Literatur, aber Sie haben die Literatur, die ist ja schon da, Sie haben es ja vorhanden. Ist nun ja auch eine relevante Frage, dafür auch dann Evidenzlevel-4-Studien herbei zu nehmen, nicht unbedingt Kasuistiken, aber randomisierte und nicht randomisierte Studien sowie nicht vergleichende Serien und Kohortenserien.
Sawicki	Es ist schwer zu entscheiden, was ist ein Adverse Effect, wenn er mit der Erkrankung verbunden ist. Also wenn z.B. eine Ausbreitung einer Infektion ein Adverse Effect diese Therapie sein könnte und es ist nicht klar zu trennen von der Natur der Erkrankung, dann kann es in nicht kontrollierten Studien unter gehen.
Wozniak	Von 8 Studien, die zitiert wurden mit Nebenwirkungen, sind 5 gar nicht in die Datenex-

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	<p>traktion eingegangen. Also für die schlechten Sachen wurden sie genommen, exemplarisch, alles andere nicht, aber es sind 8 Studien zitiert, und das sind aber 8 Studien aus dem eher positiven Bereich randomisierter Studien, und einzelne Berichte, das schreiben Sie aber auch fairerweise rein, Kasuistiken, wo es schwere Blutungen oder sonst irgendwas gibt. Schwere Blutungen wären eine solche Frage. Man muss sich das vorstellen vor dem Hintergrund, dass nun ja auch diskutiert wird, in der Gefäßchirurgie die Vakuumversiegelung im Bereich von Gefäßanastomosen zu benutzen, auch wenn es in der indizierten Situation noch Unklarheiten gibt. Das wird sicher ein Revival des Konsensuspapieres geben. Nichtsdestotrotz, es wird gemacht, und es würde nicht gemacht werden, wenn jeder 2. Patient im Rahmen seiner Anastomosensituation verbluten würde. D.h., also aus der normalen Anwendungssituation heraus scheint es, ich will nicht sagen sicher zu sein, aber so zu sein, dass die Frage der schweren Blutungen, die in der Eingangssituation von Ihnen in der Stellungnahme dargestellt ist, doch wenigstens mal mit einer Zahl hinterfragt werden könnte. Immer nur im Vergleich, Anwendung VAC oder nicht, oder wie gefährlich ist die VAC? Aber dieser Punkt fehlt.</p>
Sawicki	<p>Völlig richtig. Ja, es ist nur nicht so einfach. Was ich meine, dass Sie Recht haben, natürlich und nicht nur bezogen auf diese Frage, sondern insgesamt, aber es ist wirklich schwierig, so etwas entsprechend systematisch sauber darzustellen.</p>
Willy	<p>Sie bringen es ja, das war mein Missverständnis. Ich habe das nachgeschaut, tatsächlich sind die Case Reports alle genannt, aber nur in der Hintergrunddarstellung und nicht in der eigenen Ergebnisdarstellung. Also wenn da von einer Blutung gesprochen wird, dann wird auch dort erklärt, warum das eigentlich VAC-bedingt ist.</p>
Smith	<p>Hemorrhages and bleeding have come up as a concern. We have just passed our FDA inspection within the company and as the medical safety person of the company, I am the VP of medical for the company, I have reviewed now all of the last ten years for any adverse events and had them statistically analyzed. All of the bleeding episodes were associated without failure to inappropriate application of the VAC and inappropriate utilization. When you look through all of the cases we pulled out of all of the study reports, and every single case had to be reported to the FDA with full assessments; but it is a concern. The intervening layer: When you use the VAC on the heart or when you use it across an anastomosis, you are supposed to put in intervening layers. If you do not, and you put the foam directly on the vessel, it will interact with the vessel or interact with the heart. A heart that is cardiomyopathic, it is just bypassed, we have dehiscence, we have patients who are very ill; that is why they became infected. Now if you put the foam directly into a three millimeter thick heart and you have a millimeter ingrowth and you take it off, you can cause problems. So we describe how not to have that problem. But frequently, I have nurses writing to me and saying, whatever country we are in: "My cardiothoracic surgeon does not want to use the intervening layer. So I am notifying the company." I have to send a letter to the physician to say the requirements are to protect the patient, to use the layer, and why. Although it is a potential complication, it is recognized as a serious potential complication; we as a company have to be responsible to make sure that all of the medical community across the world understands the right way to apply the layer and not to have these complications. It was a very big concern for me. I have no problem with it being mentioned, have no problems with the thought of how to take steps to prevent it. I just spent quite a bit of time on this, I have hired consultants from many different countries, cardiothoracic specialists to solve (within each country, across the border, across the world, as we use this therapy) the right way to apply the</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	therapy so as not to have severe complications from inappropriate application. So we will address those issues. It is a very big concern for me and for the company. The medical reputation of the medical director comes with a complication from using the device. It is something that I take very, exceptionally seriously.
Steinau	Ich würde ganz gerne noch die restlichen speziellen Indikationen dazu beitragen. Erstens, das sind Patienten mit Lymphödemen, die z.B. an der unteren Extremität ein Loch bekommen, die sind außerordentlich schlecht zu therapieren. Das gleiche gilt für die zunehmende Anzahl in der Bevölkerung mit der so genannten Morbiden Adipositas. Wenn man mal versucht hat, einen erstgradigen Unterschenkel bei 165 kg zu therapieren, weiß man wie schwierig das mit dem Verband und mit dem Heilen ist. Es ist eine absolute Katastrophe. Postthrombotische Syndrom-Ulzera. Chronische Kortisonapplikationen, diese völlig ausgedünnten Extremitäten. Patienten mit der Omentumplastik bei großen radiogenen Defekten im Thoraxbereich.
Sawicki	Gibt es dazu Publikationen?
Steinau	Wenn Sie wollen, kann ich Ihnen Fallbeispiele dazu schicken, voll dokumentiert.
Sawicki	Ich meine jetzt publizierte. Vielleicht kennen Sie solche.
Wetzel-Roth	Es gibt eine Publikation von Horch zu der Omentumplastik. Da hat er das gemacht am Bein mit einem AVK-Stadium 4 nach abgeschlossenem femorokrural-arteriellem Rekonstruktionsvorgehen.
Steinau	Patientin mit einem alten bestrahlten Hodgkin, die hat ihr Omentum draufbekommen, Spalthaut ist picobello eingehilt. Also das sind so Patienten, wo man wirklich mit dem Rücken an der Wand steht.
Schäfer	<p>Das sind Ultima-Ratio-Therapien. Ich vertrete ja im Grunde genommen den niedergelassenen Bereich. Chronische Wunden, die über einen definierten Zeitraum nicht zum Abheilen zu bringen sind. Fängt an beim offenen Sternum, offener Bauch postoperativ, Obesitas, Ulcera crura, definiert aber bei Kollegen, zu behandeln in Praxen, und durch Wundtherapeuten versorgen zu lassen, die dafür ausgebildet sind. Da muss man den Level sehr hoch legen. Und, wie gesagt, definierter Zeitraum einer vorher stattgehabten, in den Tageskosten sicherlich preisgünstigeren Therapie, sei es Kompressionstherapie beim Ulkus. Bis die Patienten in ein kompetentes Zentrum kommen, um ein Ulkus behandeln zu bekommen, sind ja hunderte von Tagen vergangen, und das trifft eben für die chronische Wunde zu, die muss man unter diesem Aspekt definieren.</p> <p>Wir können nicht zu Lasten der Krankenkassen Studien durchführen. Wir haben sicherlich, wenn man an die Studie von Frau Schwien aus USA denkt, solche Strukturen in unserem Pflegebereich nicht so definiert, aber wir haben hervorragend ausgebildete Wundtherapeuten, nur dieser Begriff ist ja auch nicht geschützt, und Therapeutinnen, die, angefangen von Frau Prof. Panfil, von ganz oben her gesehen, das sind Leute, die auch in Deutschland die Wundbehandlung definiert haben, und von daher meine ich, dass man auf so einem Level im niedergelassenen Bereich, in bestimmten Segmenten und bei bestimmten Wunden sehr wohl die Vakuumtherapie eventuell im Fortsetzen der Klinik anbieten sollte, aber eben mit einer hohen Messlatte.</p>

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Sawicki	Wir haben ja unterschiedliche Aufgaben. Eine der Aufgaben ist die Beurteilung von evidenzbasierten Leitlinien. Das ist jetzt nicht der Gegenstand hier, d.h. das können wir nicht in unseren Bericht aufnehmen. Nicht dass das nicht sinnvoll ist, es ist sehr sinnvoll, nur das ist hier nicht die Fragestellung.
Wetzel-Roth	Das mit dem Lymphödem und den Lymphfisteln finde ich auch wichtig. Das Problem ist weniger das Heilen, sondern das Problem ist wieder dieser Prozess, den ich beschrieben habe, nämlich das Auffangen von Flüssigkeit in einer praktikablen Weise. Und ich weiß nicht, wie Sie das in einer Studie erfassen wollen, außer in einer Beschreibung. Wenn ich meinen gesunden Menschenverstand einsetzen kann, dann weiß ich eben, dass ich mit bestimmten Methoden einfach eine Chance habe, mit anderen gar keine. Eine wichtige Indikation ist nicht geprüft worden, nicht erwähnt worden. Das ist die plastische Deckung unter dem Schutz von Vakuumtherapie. Und zwar sowohl mit Integra als auch bei der Spalthaut gibt es eine ganze Reihe von auch kontrollierten Studien, die nachgewiesen haben, dass die Einheilungsrate besser ist unter Vakuumtherapie.
Sauerland	Die Studien sind ja vorhanden: Jeschke z.B, Integra.
Wetzel-Roth	Ja, aber sie haben bisher keinen Einfluss in Ihrer Stellungnahme.
Sauerland	Das wundert schon. Als Ergebnisparameter betrachtet, das Einheilen von Spalthaut.
TOP 7: Standardwundbehandlung	
Wetzel-Roth	Die Vakuumversiegelung in der alten historischen VacuSeal-Technik, wie sie von Fleischmann in Deutschland und von anderen in der Schweiz entwickelt worden ist, ist abgelöst worden von dem amerikanischen System, was von der Firma KCI vertrieben worden ist. Wir haben eine ganze Reihe von Erkenntnissen aus der Vor-VAC-Therapiezeit, die überhaupt nicht eingeflossen sind in diese Untersuchung. Und das Problem, was man hatte, damals mit der alten VacuSeal-Technik, war ja, dass dieser kontinuierliche Saugmechanismus nicht existent war. Das heißt, die Versager, die wir damals mit der alten Technik hatten, sind durch die neuere Technik wettgemacht worden. Die Anwendung der Vakuumtherapie in der VacuSeal-Technik oder die Vakuumtherapie in der KCI-Technik sind zwei verschiedene Methoden, aber in manchen Punkten sind sie sich absolut ähnlich, und die Erkenntnisse, die man in der VacuSeal-Technik hatte, sind damit nicht zunichte gemacht.
Spraul	Ja, ich will nur mal kurz hinweisen eben auf die Begrenztheit der Datenlage, die wir generell beim diabetischen Fuß haben. Wir haben sozusagen fast nichts, und wir werden auch, sagen wir mal, für die unterschiedlichen komplexen Wunden beim diabetischen Fuß auch in 5 Jahren nicht für jede Wunde eine eindeutige Studienlage haben. Das muss man eindeutig und fair sagen, das wird nicht anders sein. Erfahrungsgemäß ist es eben so, dass die Vakuumtherapie nach der Meinung der Anwender beim diabetischen Fuß in vielen Indikationen, eine sehr schöne Ergänzung ist, insbesondere bei großen Wunden und bei Wunden, bei denen Knochen freigelegt sind.
Wozniak	Die Deutsche Gesellschaft für Wundheilung hat ja eine Leitlinie zur Wundbehandlung auf den Weg gebracht. Da muss man das Rad nicht neu erfinden, diese Leitlinie geht

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	jetzt gerade an die Fachgesellschaften, um dann das erste Hearing zu veranstalten.
Sawicki	Es ist so, dass wir keine Leitlinien schreiben, sondern beurteilen.
Wozniak	Verbrennungspatienten und Reduktion von Verbrennungsödemen mit VAC ist ein viel berichtetes Problem.
Sauerland	Da gibt es ja auch jetzt schon eine ganze Reihe an Studien.
Augustin	Zum einen erinnere ich an die vaginale Rekonstruktion. Aus dem dermatologischen Bereich gibt es die großen sekundär heilenden Defekte bei der Pyodermia fistulans sinifica, die man ganz hervorragend versorgen kann mit der VAC.
Willy	<p>Dann noch einmal die Kinder. Der Einsatz der Vakuumtherapie aus palliativen Gründen. Offiziell ist die VAC-Therapie auf Wunden, die durch malignes Grundgeschehen entstanden sind, eine Kontraindikation. Es gibt aber Situationen, in denen diese Wunden massiv sezernieren z.B. bei malignen Melanomen, oberflächliche kutane Hautmetastasen, das sezerniert extrem. Da können Sie 2-3-mal am Tag den Verband wechseln, und Sie brauchen gar nicht erst anfangen, einzelne Metastasen da herauszuschneiden, weil die weiten sich weiter aus, also man hat eine ständig chronische Wunde, und hier bietet eben die VAC-Therapie die Möglichkeit, dieses Wundareal zu versiegeln, das Wundsekret die ganze Zeit eben sauber, hygienisch einwandfrei abzuleiten und dem Patienten sogar wieder sein häusliches Umfeld zurückzugeben.</p> <p>Frau Wiedeck aus Frankfurt hat das in einem sehr guten Vortrag zweimal dargestellt in vergangenen Kongressen, der noch andere Beispiele hatte: exulzierendes Mammakarzinom. Protheseninfektion war eine klare Kontraindikation und ist plötzlich sogar en vogue.</p> <p>Nackt daliegende Knochen oder ein nackt daliegendes Implantat mit der Vakuumtherapie plastisch zu decken das grenzt schon an einen Erstaunen erregenden Effekt. Hierzu gibt es auch keine kontrollierten Studien, also allenfalls von mir aus Expertenmeinungen oder eben einzelne Case Reports.</p> <p>Das offene Abdomen bei Patienten, die eigentlich gleichzeitig wegen eines ARDS in Bauchlage kommen müssen. Wenn man jetzt einfach die Wunde nicht richtig versiegeln kann und nicht richtig fixieren kann, dann sezerniert das ständig ins Bett, man muss mehrfach am Tag eventuell da nachbessern. Und mit der Vakuumtherapie hat man die Möglichkeit, dass Patienten auch bei Übergewicht auf dem Bauch liegen können, ohne dass diese Wunde undicht wird und ohne dass es zu irgendeiner Exenteration kommt. Es gibt außer Meinungen und Diskussionspunkten auf Kongressen auch nichts Habhaftes jetzt für Sie.</p>
Smith	There is a physician, Dr. Miller, who has done some studies on open abdomen to look at ARDS and complications. Normally with open abdomen, dehiscent bowel, if you cannot close within five to ten days, then the peritoneum retracts in five days, so then you cannot pull it back over and then you have to use just skin graft and you have a thin layer of skin graft over the top of the bowel. So with the VAC therapy we can keep the peritoneum up. In many cases, the majority, 80% or greater, with all the inflammatory mediators removed, the edema in the bowel goes down; the edema fluid decreases substan-

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	tially. We can pull the peritoneum together, sew over the muscle, and then pull the skin together, and therefore we can sequentially close the patient in maybe five to ten days. And we have completely closed all five normal layers of the abdomen back intact, as opposed to bowel with just a thin layer of skin over the top. And then the complications, because the inflammatory mediators have been removed with the exudated fluid, we also have decreased rates of the inflammatory exudates being cleared in the lungs, which have been causing the ARDS. So we have seen a morbidity decrease. They have not really recorded it in the short, small studies they have done with mortality as of yet, but Dr. Miller has done some studies.
Sawicki	Dann haben wir jetzt auch die Standardwundbehandlung gleich mit zwischendurch abgehandelt. Ich glaube, das müssen wir jetzt nicht anfangen, auch wenn es immer wieder eine Rolle gespielt hat. Ich möchte mich bedanken bei allen und zum letzten Tagesordnungspunkt überleiten, das ist "Verschiedenes". Gibt es dazu Wortmeldungen? Ja, einige.
	TOP 8: Verschiedenes
Gregor	Die Anwendungsfehler kann man ja der Methode nicht anlasten und müssten von daher möglicherweise auch noch eine gesonderte Rolle bekommen.
Sawicki	Also ihre Frage ist, ob das Risiko von Fehlanwendung der Methode ausreichend abgebildet ist.
Gregor	Die Problematik in den Diskussionen, die wir in der Vergangenheit geführt haben, ist, besteht häufig darin, dass wir gesagt haben, es ist nicht das Problem der Methode, sondern das Problem der Anwendung. Die Tragweite dessen, was hier ja auch diskutiert wird, ist, was passiert, wenn die Methode vermehrt auch im ambulanten Bereich eingesetzt wird. Wir hatten eben schon die Diskussion, es passieren Fehler bei der Anwendung, die Sicherheitsdiskussion spielt eine Rolle, d.h., ist dieses Problem des Anwendungsfehlers, das ja auch für viele dieser Komplikationen möglicherweise verantwortlich ist, ist das ausreichend berücksichtigt, oder sagen Sie nein, aus Sicht unserer oder der Person oder der Institution, in deren Vertretung Sie hier sind, ist es nicht ausreichend.
Willy	Im Vorbericht oder wo?
Sawicki	Ja, im Vorbericht.
Willy	Ja, im Vorbericht wird es gar nicht diskutiert. Ist doch ganz einfach. Die Frage braucht man gar nicht stellen. Das Wort Anwendungsfehler wurde am Anfang mal erwähnt, aber beschreiben tun Sie ja nicht.
Gregor	Du hast ja selber zu den Komplikationen sehr ausführlich Stellung genommen, da aber auch eher auf die Methodik der Studien, die erwähnt wurden, soll man in einen solchen Absatz z.B. auch die Bedeutung von Anwendungsfehlern mit rein nehmen.
Willy	Ich muss sagen, das ist jetzt natürlich eine gefährliche Frage, letztendlich muss sich ja das IQWiG überlegen, wie es methodisch arbeitet. Und wenn wir in eine Anwendungsfehler-Diskussion kommen, dann muss man sehr dezidiert einzelne Falldarstellungen betrachten, analysieren und hinterfragen. Darstellungen von absoluten Supereffekten

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	sollten dann genau so gewürdigt werden.
Gregor	Wir haben eben diskutiert, dass auch in der Armstrong-Studie die Zahl der Patienten, die möglicherweise mit Infektionen eingeschlossen worden sind, möglicherweise "Anwendungsfehler" sind.
Smith	In the Gustafsson study, one of the Gustafsson studies for mediastinitis, they actually went into right ventricular rupture. But in the process of doing that, they also said that it occurred because they had not put in the intervening layer. So in many of the studies they actually described the reason they had the complication secondary to the malapplication. So perhaps if you are to review the listing of malapplications or complications: They described what they did wrong, in order to get that complication in that study.
Wetzel-Roth	Es ist das Problem der Infektionskontrolle. Wir haben in unserem Konsensuspapier seiner Zeit gesagt, notwendig ist ein exaktes Debridement vor der Anwendung der VAC-Therapie. Es ist notwendig, dass eine exakte Dokumentation des Verlaufs passiert und es ist notwendig, dass kontrolliert wird, was passiert. Das ist in fast keiner klinischen Beschreibung formuliert worden, weil wir das als ein Element unserer ärztlichen Qualitätssicherung immer voraussetzen. Aber es ist eine zwingende Notwendigkeit, es ist eine <i>conditio sine qua non</i> . Und in diesem Bereich, in genau diesem Prozess passieren die meisten Fehler und das sind Anwendungsfehler.
Sawicki	Ja, aber die Anwendungsfehler können ja auch vom Werkzeug abhängen. Es gibt gefährliche Werkzeuge und weniger gefährliche.
Wetzel-Roth	Es ist kein gefährliches Werkzeug. Bei der Überleitung aus dem Krankenhaus in die Ambulanz haben wir mit Sicherheit ausreichend sanierte Wunden und es ist ein sehr sicheres Werkzeug. Die Arrosionsblutung des rechten Ventrikels beim offenen Herzen gehört auf die Intensivstation.
Sawicki	Ich hab ganz viele Wortmeldungen, kommen alle dran.
Spraul	Ich sehe die Therapie eigentlich beim diabetischen Fuß eher als harmlose Therapie an und würde jetzt gar nicht so viele Anwendungsfehler mit Komplikationen beim diabetischen Fuß erwarten. Das mit den Infektionen haben wir besprochen, das ist prinzipiell möglich. Ich sehe eher das Problem, dass die Vakuumtherapie, die ja an sich bei richtiger Indikation eine feine Sache ist, ungezielt eingesetzt wird und dass man da sehr leicht Kostensteigerungen haben kann, ohne tatsächlich bessere Wundheilungsraten zu haben. Das sehe ich eher als Problem, als jetzt anwenderbedingte Fehler beim diabetischen Fuß.
Sawicki	Die Gefährlichkeit einer bestimmten Therapie kann sich auch darin ausdrücken, dass man in der Zwischenzeit eine wirksame Therapie nicht macht.
Sauerland	Ich denke, was wir hier diskutieren jetzt gerade, ist der Unterschied zwischen Effektivität, also der Wirksamkeit im Allgemeinen, und der "Efficacy", der Wirksamkeit unter speziellen Bedingungen beim Spezialisten, unter Studienbedingungen, unter speziellen Kontrollbedingungen. Und das sind zwei verschiedene Paar Schuhe.
Sawicki	Ja, habe ich berücksichtigt. Ihre Forderung geht noch darüber hinaus, was wir hier machen. Wir untersuchen jetzt erst mal daran, ob es nutzen kann, kann es nutzen im Expe-

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	riment. Und da streiten wir uns ja schon so ein bisschen, und was Sie jetzt noch fordern und was Herr Wetzel-Roth gesagt hat, nutzt es denn tatsächlich in Wirklichkeit? Da wollen wir gar nicht momentan hin, sonst haben gar keine Daten mehr.
Lange	Natürlich gehört zu einer Methode in einem beschränkten Maß auch die Möglichkeit der Fehlanwendung. Was ist jetzt Anwendungsfehler, was ist jetzt Methode? Und da kann man sich natürlich sehr lange auch darüber auslassen, und ich glaube, das ist auch eine große Schwierigkeit dabei. Wir haben auch ein bisschen davor gewarnt, sozusagen.
Sawicki	Aber die Anwendungsfehler werden normalerweise in größeren Studien betrachtet.
Wozniak	Ich halte die gestellte Frage für das Darstellen dieser Situation für ganz, ganz wichtig. Gerade vor dem Hintergrund, dass die restliche Datenlage nichts hergibt. Ich muss einfach wieder darauf zurückkommen. Die Aufgabe sollte sein, dass wir dem gesteckten Ziel zur Patientenversorgung, Sicherheit des Patienten näher kommen. Wenn es die Daten für Level 1 und 2 und sogar 3, mit Erlaubnis, nicht schaffen, dann müssen wir uns danach umgucken, was wir denn haben. Ich finde nicht, man sollte die Methode deshalb verdammen, man sollte nicht aufhören zu diskutieren. Da ist die Frage: Was hat man sonst noch? Und so wie ich vorhin gesagt habe, die Einzelfallbetrachtung hinsichtlich Nutzen und Risiko oder einfach nur Erwähnung von irgendwelchen Problemen, das halte ich für notwendig. Im gleichen Zuge könnte man auch den apparativen Fehler einer solchen Methode darstellen.
Sawicki	Nur die Sachverständigen müssen sich jetzt überlegen, wenn man die Evidenzstufe weit runtergeht, wann macht man einen potenziellen Fehler von der Größe, die eine fehlerfreie Interpretation nicht mehr zulässt.
Willy	Tatsächlich sind zu dem Thema eigentlich nur Case Reports zu verwerten. Und ich glaube, dass wenn wir hier das in dieser Runde besprechen würden, was jetzt wirklich ein Anwendungsfehler ist und was nicht, das relativ einfach wäre. Also so kontrovers würden wir das gar nicht diskutieren. Wir haben jetzt ungefähr 12 Jahre Erfahrung mit der Therapie, die ist eigentlich erst seit 3 bis 4 Jahren weit verbreitet, aber noch keineswegs jetzt überall zu 100% in jedem Krankenhaus. Wir haben die Möglichkeit, die Vakuumversiegelungstherapie mit Hilfe der Therapieeinheit der Firma KCI weitaus sicherer durchzuführen. Man muss unterscheiden zwischen Anwendungsfehler und Indikationsfehler. Nach meiner persönlichen Einschätzung ist zwar die Datenlage sehr schlecht, warum auch immer, aber die breite Anwendung bedeutet schon eigentlich ein klares Votum für die Therapie. Auch wenn das jetzt Sie nicht jetzt gerade glücklich macht.
Sawicki	Das Argument akzeptiere ich nicht.
Wetzel-Roth	Könnten Sie das noch mal präzisieren?
Sawicki	Das wäre, als wenn man von der Breite der Anwendung auf den Nutzen schließt, weil es breit angewendet wird, deswegen nutzt es.
Willy	Ich habe das nicht gesagt.

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
Sawicki	So habe ich es verstanden.
Willy	Es ist sehr wichtig, den Anwendern ganz klar festzulegen unter welchen Voraussetzungen, vor allem im ambulanten Bereich, dann eben diese Therapie durchgeführt werden muss.
Sawicki	Gut, das habe ich verstanden.
Willy	Bloß wenn ich jetzt bedenke, wie viele Jahre vergangen sind in der Diskussion über die Vakuumtherapie, ob ja oder nein eingeführt und was da die Inhalte der Diskussionen waren und wie wenig diskutiert wurde bislang, unter welchen Voraussetzungen im Homecare-Bereich eigentlich die Therapie in sinnvoller Weise eingesetzt werden sollte, und wenn ich jetzt erahne, wie schnell eigentlich darüber entschieden werden soll und dann das für die Kassen festlegt, ist es so ein krasses Missverhältnis aus Sicht des Kliniklers.
Smith	We have "Information for Use", which we have to put in with the device. We spend as much time discussing those complications that occur in the hospital, as those that would occur outside of the hospital. Patients who are in the hospital, ICU, are more at risk because of open heart or open abdomen, or have a more severe likelihood of a negative outcome. They have more specialists, more attention. In the outpatient home usage, many of the patients are already healed, already closed over. We have more granulation tissue and are trying to finalize them so they can go on to the secondary surgery. Or a secondary surgery that may have been planned, the patient is granulating so fast that maybe we don't need to have secondary surgery and so we save money not to have second surgery, but to have a patient in the home center. Those patients at home are at different risk than those patients who are in the hospital and in ICU. And so the likelihood of having some of the complications we described in the literature in the hospital may not be the same risk level or frequency, because we don't have the same frequency in the home unit. But we spend quite a bit a time describing. If we see a complication, if it comes across the desk, we spend time with regulatory risk management physicians and clinical advisory panels of that specialty to try to write out everything that we think we can do to give advice not to have that complication. So the "Information for Use" will help to guide, but what you see all over the literature on inpatients may not be the same percentage for outpatients, because these patients are not as complicated.
Bork	Wir haben ja vorher über den transsektoralen Ansatz dieses Berichts des IQWiGs gesprochen. Ich glaube, es fehlen Analysen mit Fokus auf die häusliche Krankenpflege. Deshalb möchte ich noch einmal auf eine wichtige, zwar eine retrospektive vergleichende, Untersuchung hinweisen, die kürzlich erschienen ist von Schwien, wo auch eindeutig nachgewiesen wurde, dass sowohl die Krankenhauseinweisungen wie auch die Notfallaufnahmen von Patienten, die mit der VAC-Therapie behandelt wurden, in den USA signifikant geringer sind. Und auch die Krankenhauseinweisung ist ja als patientenrelevanter Endpunkt zieldefiniert worden. Ich weiß, dass es da so wenig gibt, deshalb sollte man vielleicht da überlegen, ob man diese Evidenz mit heranzieht. Zumal sich ja die Entscheidung über die Zulassung auf die häusliche Krankenpflege beziehen wird. In einer Studie von Moues findet sich auch ein wichtiger Punkt, den Sie unter 5.3.10 definiert haben: Häufigkeit des Verbandwechsels, wo er ganz klar nachweist, dass in der VAC-Therapie weniger Verbandwechsel notwendig ist als bei anderen alternativen

<i>Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung</i>	
	Therapien. Das ist zwar eine ökonomische Bewertung, die das nicht zum Ziel hat, das nachzuweisen, aber da ist dieses nachgewiesen. Das unterstützt halt diesen patientenrelevanten Endpunkt des Verbandswechsels, der auch mit Schmerz einhergeht.
Wetzel-Roth	Sie haben vorhin in der Pause erwähnt, dass ihre Aufgabe auch die ist, die ökonomischen Aspekte der Therapie mit zu bewerten. Ist das richtig?
Sawicki	Ja, ausgeschlossen ist die Wirtschaftlichkeitsbewertung, also Kosten-Nutzen-Analyse in diesem Fall bei pharmakologischen Interventionen. Aber bei nichtpharmakologischen Interventionen ist das nicht ausgeschlossen.
Wetzel-Roth	Ich habe in dem Bericht überhaupt nichts zu diesem Punkt gelesen.
Sawicki	Weil wir dazu keinen Auftrag bisher bekommen haben. Bei der Vakuumtherapie wäre es möglich, ist aber nicht erfolgt.
Wetzel-Roth	Haben Sie das noch vor?
Schlusswort	
Sawicki	<p>Von uns aus werden wir das nicht tun, aber wenn der Gemeinsame Bundesausschuss das wünscht, dann ja. Wenn man keine Daten hat, wie will man da etwas bewerten? Das ist schwer. Aber wir werden uns dem nicht verweigern, sondern versuchen, so gut wie möglich zu antworten. Also aufgrund der Intervention bestimmter Interessensgruppen ist die Kosten-Nutzen-Analyse bei Medikamenten ausgeschlossen. Gesetzlich. Aber nicht bei nichtmedikamentösen.</p> <p>Damit möchte ich dann die Runde abschließen. Ich möchte mich sehr herzlich für die sehr konstruktive, für mich sehr informative und auch sehr detaillierte Diskussion bedanken, vor allen Dingen bei unseren Gästen aus den Vereinigten Staaten, dass Sie den weiten Weg her gekommen sind. Thank you very much for coming over the ocean to us. Und ich bin sicher, dass in einigen Punkten, bei einigen hier an der Diskussion Beteiligten wir noch gezielt auf einige Aussagen zurückkommen werden. Ich bitte Sie bei aller Kritik, die wir auch wollen: Wir wollen inhaltliche konstruktive Kritik, das ist ja eine Voraussetzung für Verbesserung, berücksichtigen, dass es sich um einen Anfang eines langen Prozesses handelt, wo wir alle auf allen Seiten lernen, und wenn wir im Blick haben, dass wir eine bessere Situation bezüglich des Wissens in 10 Jahren erreichen wollen, wäre das aus meiner Sicht sehr schnell. Also noch einmal ganz, ganz herzlichen Dank allen hier Beteiligten, vor allen denjenigen, die sich so viel Arbeit gemacht haben mit ihren Kommentaren, und auch natürlich an unsere Sachverständigen, die sich ja so viel Mühe mit dem Vorbericht gemacht haben.</p> <p>Wie geht es jetzt weiter? Wir werden natürlich ein Protokoll anfertigen, dann werden wir aus diesem Protokoll die Hauptaspekte herausarbeiten, wir werden diese Hauptaspekte prüfen, wir werden das mit unseren externen Sachverständigen und auch intern, aber natürlich gegebenenfalls auch in Kontakt mit ausgewählten Kommentatoren noch einmal überprüfen. Wir werden das, was zu einer Verbesserung des Berichts beiträgt, einfügen und dann werden wir diesen Bericht dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Verfügung stellen, der dann durchaus anders entscheiden kann, als es sich aus unserem Bericht ergibt. Die Entscheidung hängt ja nicht nur von der Evidenz ab, nicht nur von der Qualität</p>

Wortprotokoll der wissenschaftlichen Anhörung

der Studien und von vielen anderen Aspekten, sondern auch von den finanziellen Mitteln die man hat, von den Prioritäten, von den Werten in einer Gesellschaft, von anderen politischen Aspekten. Das ist durchaus nicht negativ gemeint, aber die wissenschaftliche Evidenz ist ja nur ein Baustein, der letztendlichen Entscheidungen im Gesundheitswesen. Das bitte ich zu berücksichtigen. Also noch einmal ganz herzlichen Dank, mir hat das großen Spaß gemacht, ich hab auch viel gelernt und auch viele neue Ideen mitgenommen. Ich hoffe sehr, dass Sie uns als externe Sachverständige und als Kommentatoren bei weiteren diesbezüglichen Themen, die es durchaus geben kann auch zur Verfügung stehen und in ähnlichem Engagement und konstruktiver, inhaltlicher, gezielter, präziser Kritik zur Verfügung stehen. Herzlichen Dank. Ich wünsche allen eine gute Heimfahrt. Wenn es weiter, ist auch noch einen guten Rückflug, und noch einmal vielen Dank, und damit ist die Sitzung geschlossen.

Anhang F Stellungnahmen

	Name	Institution	Seite
1	Armstrong, David G/Lavery, Lawrence A	Center for Lower Extremity Ambulatory Research (CLEAR) at Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, Illinois, USA	200
2	Bork, Ralf	KCI Medizinprodukte GmbH, Walluf bei Wiesbaden	207
3	Chantelau, Ernst	Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	214
4	Daikeler, Richard	Bundesverband der Niedergelassenen Diabetologen, Mühlhausen	221
5	Debus, Sebastian E	Allgemeines Krankenhaus Harburg, Abteilung Allgemein-, Gefäß- und Visceralchirurgie	222
6	Dietz, Dominik	IKK-Bundesverband, Bergisch-Gladbach	228
7	Gollnick, Harald	Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Berlin	229
8	Jungkunz, Willi	Berufsverband der lymphologisch tätigen Ärzte Deutschlands e.V., Bad Mergentheim	234
9	Kochanek, Ulrich	Bundesverband Ambulante Dienste und Stationäre Einrichtungen (bad) e.V., Essen	240
10	Manz, Joachim	Rhön-Klinikum, Berlin	245
11	Meißner, Gerd	Carl-von-Basedow-Klinikum Merseburg, Bereich Querfurt	247
12	Reusch, Michael	Berufsverband der Deutschen Dermatologen, Hamburg	254
13	Schiffner, Roman/ Rheinberger, Paul	Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin	258
14	Smith, Adrienne P S	Kinetic Concepts, Inc. (KCI), San Antonio, Texas, USA	260
15	Spraul, Maximilian	Mathias-Spital und Jakobi-Krankenhaus; Medizinische Klinik III, Rheine	267
16	Steinau, Hans-Ulrich	BG-Universitätskliniken Bergmannsheil, Bochum	272
17	Storck, Martin	Städtisches Klinikum Karlsruhe	276
18	Sunder-Platzmann, Dirk	BKK Bundesverband, Essen	278
19	Wetzel-Roth, Walter	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Berlin	279
20	Willy, Christian	Chirurgische Klinik BWK Ulm	286
21	Wozniak, Gernold	Klinik für Gefäßchirurgie, Knappschaftskrankenhaus, Bottrop	292
22	Zollmann, Philipp	Berufsverband Niedergelassener Chirurgen e.V., Hamburg	299

Anhang F Stellungnahmen

	Name	Institution	Seite
1	Armstrong, David G/Lavery, Lawrence A	Center for Lower Extremity Ambulatory Research (CLEAR) at Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, Illinois, USA	200
2	Bork, Ralf	KCI Medizinprodukte GmbH, Walluf bei Wiesbaden	207
3	Chantelau, Ernst	Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	214
4	Daikeler, Richard	Bundesverband der Niedergelassenen Diabetologen, Mühlhausen	221
5	Debus, Sebastian E	Allgemeines Krankenhaus Harburg, Abteilung Allgemein-, Gefäß- und Visceralchirurgie	222
6	Dietz, Dominik	IKK-Bundesverband, Bergisch-Gladbach	228
7	Gollnick, Harald	Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Berlin	229
8	Jungkunz, Willi	Berufsverband der lymphologisch tätigen Ärzte Deutschlands e.V., Bad Mergentheim	234
9	Kochanek, Ulrich	Bundesverband Ambulante Dienste und Stationäre Einrichtungen (bad) e.V., Essen	240
10	Manz, Joachim	Rhön-Klinikum, Berlin	245
11	Meißner, Gerd	Carl-von-Basedow-Klinikum Merseburg, Bereich Querfurt	247
12	Reusch, Michael	Berufsverband der Deutschen Dermatologen, Hamburg	254
13	Schiffner, Roman/ Rheinberger, Paul	Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin	258
14	Smith, Adrienne P S	Kinetic Concepts, Inc. (KCI), San Antonio, Texas, USA	260
15	Spraul, Maximilian	Mathias-Spital und Jakobi-Krankenhaus; Medizinische Klinik III, Rheine	267
16	Steinau, Hans-Ulrich	BG-Universitätskliniken Bergmannsheil, Bochum	272
17	Storck, Martin	Städtisches Klinikum Karlsruhe	276
18	Sunder-Platzmann, Dirk	BKK Bundesverband, Essen	278
19	Wetzel-Roth, Walter	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Berlin	279
20	Willy, Christian	Chirurgische Klinik BWK Ulm	286
21	Wozniak, Gernold	Klinik für Gefäßchirurgie, Knappschaftskrankenhaus, Bottrop	292
22	Zollmann, Philipp	Berufsverband Niedergelassener Chirurgen e.V., Hamburg	299

Stellungnahme Armstrong/Lavery

Preliminary Report Evaluation Form

IQWiG Order/Project Designation with Order Number:

Commission N04-03: Vacuum-sealing therapy for wounds

Surname, First Name; Title and Role of Evaluator(s):

1. David G. Armstrong, DPM, PhD
2. Lawrence A. Lavery, DPM, MPH

Contact for further questions:

Institution: Center for Lower Extremity Ambulatory Research (CLEAR) at
Rosalind Franklin University of Medicine and Science
Address: 3333 Green Bay Road; North Chicago, Illinois 60064 USA
Phone/Fax No.: 847-578-8440
E-Mail Address: Armstrong@usa.net

1. The following original studies are missing from the preliminary report

None

2. The following assessments of original studies in the preliminary report are incorrect (including substantiation):

Please see attached comments regarding assessments in Section 5.2.3 and in the Summary.

3. Comments regarding project methodology (in case of proposed changes, please include substantiation by stating the relevant scientific evidence):

None

Stellungnahme Armstrong/Lavery (Fortsetzung)

Response to IQWiG Preliminary Report N04-03

Armstrong and Lavery

In section 5.2.3 (Specific Aspects of the Randomized Studies) there were several queries made specifically about the study by Armstrong and Lavery, recently published in the Lancet. We appreciate the opportunity to respond to these very insightful comments and interrogatories.

There was considerable variation in the age of individual wounds.

We entirely agree with the reviewers. There was a large standard deviation cited in the Lancet text. On average open amputation wounds were present for 1.5 (5.0) months before negative pressure wound therapy (NPWT) was initiated. However, there was not a significant difference in “wound age” between treatment arms. Several questions are implied in this statement. Was there a difference in the proportion of “acute” versus “chronic” wounds treated in each arm of the study and was there a difference in response? Dichotomizing the study population into acute and chronic wounds was not part of our initial evaluation of the data. However, we have subsequently performed this analysis. Wounds were classified/stratified according to wound duration/ age. For wounds that were less than or equal to 30 days in age, the wound classification was considered as acute. Conversely, for wounds that were greater than 30 days in age, the wound classification was considered as chronic. The following table displays the wound classifications as well as the corresponding percentages/ proportions for the 162 ITT patient population.

Table 1. Wound Classification

Wound Classification	Frequency	Percentage
Acute	122	75.3%
Chronic	40	24.7%

There were a higher number of acute wounds (122) vs. chronic wounds (40), and a comparison of the percentages/proportions indicated that there was a significant difference when considering the number of acute vs. the number of chronic wounds ($p < 0.001$). The time to full (100%) closure was also evaluated for acute vs. chronic wounds. There was no significant difference in the proportion of patients who underwent full (100%) wound closure between the 2 wound classifications or for acute vs. chronic wounds ($p = 0.716$). Kaplan-Meier estimates and curves were prepared based on time to full (100%) closure. Results from the Log-Rank test, comparing the 2 time-to-event profiles (Acute vs. Chronic) revealed there was no significant difference in time to full (100%) closure between these 2 wound classifications ($p = 0.979$). The following table shows the numbers and percentages for each of the wound classifications as well as the number of wound closures and non-closures.

Table 2. Wound Closure by Wound Classification

Wound Classification	Wound Closed	Wound Did Not Close	Total
Acute	56 (45.9%)	66 (54.1%)	122
Chronic	20 (50%)	20 (50%)	40

In addition, the percentage/proportion of patients who achieved full (100%) closure as well as time to full (100%) closure was compared for each of the wound classifications across treatment assignment. Considering acute wounds, there was no significant difference in the proportion of patients who experienced full (100%) closure between NPWT and Control, although the p-value was indicative of a possible trend in that direction ($p = 0.072$). Again, Kaplan-Meier estimates and curves were prepared based on time to full (100%) closure, and the Log-Rank test comparing the 2 time-to-event profiles (NPWT vs. Control) was significant in favor of the NPWT group ($p = 0.030$). The outcome was similar

Stellungnahme Armstrong/Lavery (Fortsetzung)

when considering chronic wounds. For the chronic wound classification, there was no significant difference in the proportion of patients who experienced full (100%) closure between NPWT and Control ($p=0.320$). However, the Log-Rank test comparing the 2 time-to-event profiles again was significant in favor of the NPWT group ($p=0.033$). The following tables for the acute and chronic wound classifications display both the counts and the proportions that were evaluated.

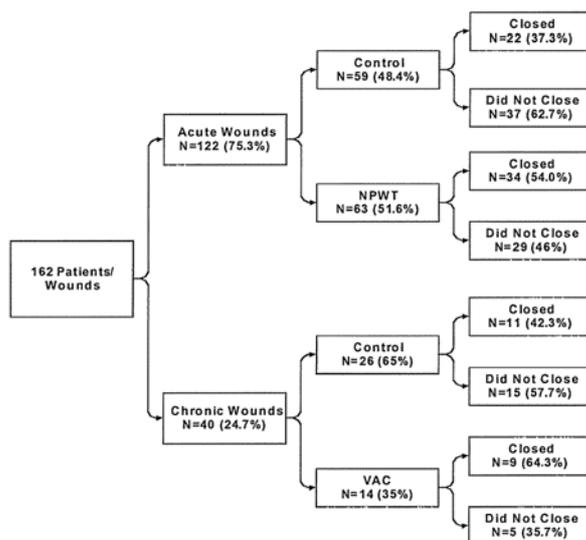
Table 3. Acute Wounds

Treatment	Wound Closed	Wound Did Not Close	Total
Control	22 (37.3%)	37 (62.7%)	59
NPWT	34 (54.0%)	29 (46.0%)	63

Table 4. Chronic Wounds

Treatment	Wound Closed	Wound Did Not Close	Total
Control	11 (42.3%)	15 (57.7%)	26
NPWT	9 (64.3%)	5 (35.7%)	14

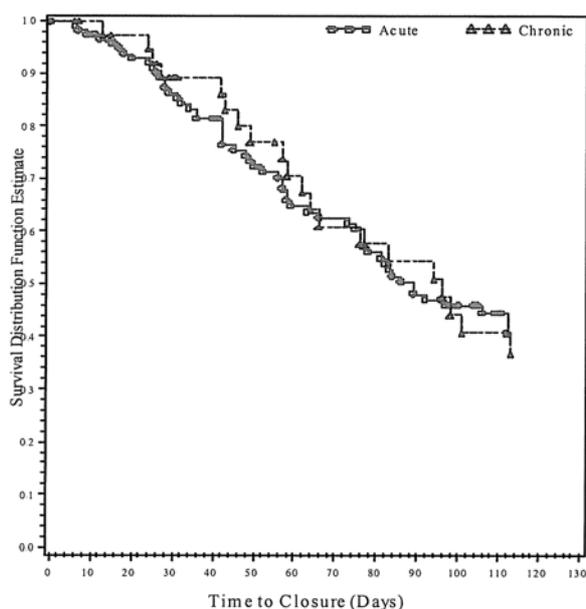
**Figure 1
Acute and Chronic Wounds**



Stellungnahme Armstrong/Lavery (Fortsetzung)

Figure 2

Kaplan-Meier Estimates For Time to Full Closure (Days)
 Protocol VAC2001-07: Acute vs. Chronic
 Diabetic Foot Wound Study



There was not a significant difference between groups in respect of the primary target criterion.

We believe the reviewers to be in error. The primary and secondary objectives of the study are cited on page 1706, “to determine whether NPWT delivered by the VAC system was clinically efficacious in treating amputation wounds of the diabetic foot to improve the proportion of wounds with complete closure. Secondary objectives included foot salvage, assessment of the rates of wound healing or facilitation of wound closure, foot salvage and treatment related complications.”

To clarify, the primary objective was to evaluate the proportion of wounds healed (with or without surgical intervention). There was a significant difference in the proportion of open amputations that achieve closure in patients treated with NPWT with or without surgical closure (NPWT 43/77 vs. 33/85 controls). A sub-analysis was performed to compare the proportion of wounds that healed with surgical closure; however, there was clearly no significant difference between treatment arms.

Stellungnahme Armstrong/Lavery (Fortsetzung)

It was not evident from the publication whether blinded allocation took place. Methods regarding randomization were mentioned in the text (Page 1705) (Armstrong & Lavery, 2005). Specifically, envelopes used for screening were opaque, sealed, and sequentially numbered. They were allocated in a permuted block and blinded manner.

Investigators were not blinded when they evaluated wounds. However, as part of the evaluation process, digital photographs were taken to document wound parameters and closure. These photos were evaluated by a blinded reviewer to confirm the parameters measured by unblinded investigators. Concordance was noted to be high. There were 2 instances when the investigator identified a wound as “closed” and the blinded reviewer did not agree. Both instances were in control subjects, and for the purpose of analysis, both wounds were considered closed.

An explanation of premature withdrawals is provided in the following table.

Table 5 . Summary of Patient Enrollment and Disposition by Treatment Group and Overall (All Enrolled Patients)

Disposition	VAC (N=77)	Moist Wound Therapy (N=85)
Enrolled	77 (100.0%)	85 (100.0%)
Completed	33 (42.9%)	47 (55.3%)
Discontinued	37 (48.1%)	38 (44.7%)
Lost to follow-up	12 (15.6%)	7 (8.2%)
Ineffective Therapy	3 (3.9%)	6 (7.1%)
Non-compliance	3 (3.9%)	5 (5.9%)
Adverse Event	5 (6.5%)	7 (8.2%)
Self Withdrawal / other	9 (11.7%)	6 (7.1%)
Withdrawal by investigator	9 (11.7%)	4 (4.7%)
Death	3 (3.9%)	3 (3.5%)

Summary statement on page 69

Shortening of the time to healing of the wound; these results are difficult to interpret due to study blinding which was either not carried out or not achieved.

The study published in the Lancet was not blinded; however, wound assessment parameters from digital photographs were evaluated by a blinded reviewer

Prevention of amputation...cannot be properly interpreted due to uncertainties in the analysis of drop-outs.

We used an intent-to-treat analysis with the Last Observation Carried Forward (LOCF) when we considered amputation. There were 2/77 NPWT subjects and 9/85 control subjects with amputations.

Stellungnahme Armstrong/Lavery (Fortsetzung)

Response to IQWiG Preliminary Report N04-03

Armstrong and Lavery

Once again, we thank you for the very thoughtful and thorough review of this manuscript. The opportunity to respond to these, we believe, strengthens its intended purpose. Should you require anything further, do not hesitate to contact us at any time.

Yours very truly,

David G. Armstrong, DPM, PhD
Professor of Surgery

Lawrence A. Lavery, DPM, MPH
Associate Professor of Surgery

Armstrong, D. G., & Lavery, L. A. (2005). Negative Pressure Wound After Partial Diabetic Foot Amputation: a Multicentre, Randomised controlled trial. *The Lancet*, 366, 1704-1710.

Page **6** of 6

Stellungnahme Armstrong/Lavery (Fortsetzung)

Substantial comments that comply with the form and are submitted in a timely manner will be taken into account. Using the following checklist you can verify whether your comments have fulfilled the formal criteria. In addition, please observe the instructions contained in the "Instructions for the Submission of Evaluations."

The evaluation comprises a maximum of **6 DIN A4 pages**.



Original publications (full text) are included with all quotations.



The evaluation form is completely filled out and signed **by all evaluators**.



The **form for stating potential conflicts of interest** has been individually **filled out** and submitted **by all evaluators**.



(Note: This also applies to evaluations from institutions/companies)

I/we understand that all evaluations may be made public in the internet. I/we expressly approve of such publication with my/our signature(s).

Chicago, USA / 17 December 2005
Place/Date


Signature 1


Signature 2

Signature 3

Thank you very much for your comments.

Stellungnahme Bork



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Auftrag Nicht medikamentöse Verfahren: Nr. 04/03

Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur Vakuum-Versiegelungstherapie von Wunden

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Bork, Ralf; Marketing Manager KCI Medizinprodukte GmbH Deutschland

Kontakt für weitere Nachfragen:

Institution: KCI Medizinprodukte GmbH

Anschrift: Am Klingenberg 10; D – 65396 Walluf bei Wiesbaden

Tel./Fax-Nr.: +49 6123 999 – 680 / - 88 680

E-Mail-Adresse: rbork@kci-medical.com

1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht

- Sjögren J., Gustafsson R., Nilsson J., Malmsjö M., Ingemansson R., Clinical Outcome after poststernotomy Mediastinitis: Vacuum-Assisted Closure versus Conventional Therapy, Ann Thorac Surg 2005; 79: 2049-55.
- Schwien T., Gilbert J. and Lang C.: Pressure ulcer prevalence and the role of Negative Pressure Wound Therapy in home health quality outcomes, Ostomy/Wound Management 2005; 51(9):47-60
- Mouës C.M., van den Bemd G.-J., Meerding W.J., Hovius S.E.R... An economic evaluation of the use of TNP on full-thickness wounds. Journal of Wound Care 2005; 14: 224-227
- Augustin M., Zschocke I., Nutzenbewertung der ambulanten und stationären V.A.C.® Therapie aus Patientensicht, Abstract DGfW Jahrestagung Stuttgart 09/2005 und akzeptiert in MMW, Original- und Ergänzungsband 01/2006

Stellungnahme Bork (Fortsetzung)



- Morbach S., Müller E., Reike H., Risse A., Spraul M.: Evidenzbasierte Leitlinien – Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des Diabetischen Fußsyndroms, Zeitschrift für angewandte Diabetologie, Sonderdruck Band 13, 05/2004, S. 18-19

2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):

Siehe unten

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):

Siehe unten

Nutzenbewertung der V.A.C.® Therapie unter Berücksichtigung der bestmöglichen Evidenz

Die V.A.C.® Therapie wird seit 10 Jahren zunehmend zur Behandlung eines breiten Spektrums schlecht heilender und chirurgisch nicht verschließbarer Wunden eingesetzt und ist in Deutschland insbesondere im stationären Bereich für die Wundtherapie weit verbreitet. Sie ist in den AWMF-Leitlinien enthalten und ist aus Sicht der medizinisch-klinischen Behandlungspraxis in Deutschland ein Standardverfahren zur Behandlung akuter und chronischer Problemwunden.

Im Vorbericht des IQWiG wird der Nutzen der V.A.C.® Therapie ausschließlich anhand eines sehr hohen Evidenzniveaus bewertet. Auf diesem hohen Niveau liegen nur wenige Studien vor. In diesem Kontext stellt sich grundsätzlich die Frage nach der wissenschaftlichen Basis für diese Art der Nutzenbewertung und dem Grund der Reduktion von 251 potenziell relevanten Publikationen auf letztendlich 17 zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien. Vor diesem Hintergrund ist es bedauerlich, dass nicht der Versuch unternommen wurde, den Nutzen der V.A.C.® Therapie auf der Basis der bestmöglichen verfügbaren Evidenz – auch unter Einbeziehung eines niedrigeren verfügbaren Evidenzlevels - zu bewerten.

Hinzu kommt, dass besonders relevante und aktuelle Studienergebnisse, z.B. zur Nutzenbewertung der V.A.C.® Therapie aus Patientensicht (Augustin M., Zschocke I., Nutzenbewertung der ambulanten und stationären V.A.C.® Therapie aus Patientensicht, Abstract DGFW Jahrestagung Stuttgart 09/2005 und akzeptiert in MMW, Original- und Ergänzungsband 01/2006) (siehe Anlage) oder spezifische Untersuchungen in der häuslichen Krankenpflege (Schwien T., Gilbert J. and Lang C.: Pressure ulcer prevalence

Stellungnahme Bork (Fortsetzung)



and the role of Negative Pressure Wound Therapie in home health quality outcomes, *Ostomy/Wound Management* 2005; 51(9):47-60) (siehe Anlage), keine Berücksichtigung finden. Auf diese Aspekte wird im Folgenden noch ausführlicher eingegangen. Ebenfalls sind diese relevanten Studienergebnisse und evidenzbasierte Leitlinien unberücksichtigt:

- Sjögren J., Gustafsson R., Nilsson J., Malmsjö M., Ingemansson R., Clinical Outcome after poststernotomy Mediastinitis: Vacuum-Assisted Closure versus Conventional Therapy, *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 2049-55. (siehe Anlage)
- Mouës C.M., van den Bemd G-J., Meering W.J., Hovius S.E.R... An economic evaluation of the use of TNP on full-thickness wounds. *Journal of Wound Care* 2005; 14: 224-227
- Morbach S., Müller E., Reike H., Risse A., Spraul M., Evidenzbasierte Leitlinien – Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des Diabetischen Fußsyndroms, *Zeitschrift für angewandte Diabetologie*, Sonderdruck Band 13, 05/2004, S. 18-19 (siehe Anlage)

Des weiteren wird mit der V.A.C.[®] Therapie eine innovative Behandlung einzelner Indikationen gerade erst ermöglicht. So zeigen Studien und Berichte, dass mit der V.A.C.[®] Therapie innovative Therapien erst möglich werden, z.B. ein schonender temporärer Hautverschluss von Weichteilgewebe zur rekonstruktiv-plastischen Deckung nach Ende der Radiotherapie oder die rekonstruktive Versorgung von wenig kooperativen Kleinkindern nach der Operation an potenziell maligne entartenden Tumoren. Berichte aus namhaften Kliniken, wie z.B. Sahlgrenska Universität Göteborg sowie den Universitätskliniken Zürich und Erlangen, zu diesen und anderen innovativen Therapiemöglichkeiten sind beschrieben in C. Willy (Hrsg.), *Die Vakuumtherapie, Grundlagen, Indikationen, Fallbeispiele, Praktische Tipps* von auf Seite 179 ff, 149 ff und 191ff).

Zum Nutzen solcher innovativer Behandlungsergebnisse kann eine Evidenz auf dem geforderten Niveau nicht bestehen und somit aufgrund des gewählten methodischen Ansatzes auch nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Unserer Meinung nach sollten diese Informationen jedoch in der Bewertung Beachtung finden. Es muss in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, dass durch die enorme Datenreduktion die Gefahr einer zu wenig differenzierten Nutzenbewertung der V.A.C.[®] Therapie gegeben ist.

Darüber hinaus kann konstatiert werden, dass die zum Vergleich mit der V.A.C.[®] Therapie herangezogenen und in Deutschland bereits vergüteten Alternativen in ihrer Evidenz nicht besser, sondern schlechter abgesichert sind als die V.A.C.[®] Therapie.

Stellungnahme Bork (Fortsetzung)



Anforderungen an die Berichtsqualität der bewerteten Studien

Allen in die Nutzenbewertung der V.A.C.[®] Therapie durch das IQWiG einbezogenen Studien werden hinsichtlich der biometrischen Qualität ausnahmslos grobe Mängel vorgeworfen (5.2.2). In diesem Zusammenhang wird nicht deutlich, wie die spezifischen Bewertungskriterien für die biometrische Qualität der Studien genau gemessen wurden. Darüber hinaus ist fraglich, ob das im Vorbericht geforderte hohe biometrische Niveau des Studienprotokolls, z.B. die Verblindung der Behandler und Patienten (Tabelle 7, S. 40), bei der praktisch-klinischen Anwendung der V.A.C.[®] Therapie aus methodischen Gründen zu realisieren ist.

Es stellt sich die Frage, warum bei den 17 als relevant betrachteten Studien die offenen Fragen im IQWiG Vorbericht, die zu einer mangelhaften Bewertung der biometrischen Qualität führten, nicht direkt im Rahmen der Anfragen an alle Autoren mit diesen diskutiert oder nicht alle Autoren zu einer Stellungnahme aufgefordert wurden, um diese Fragen für eine Bewertung hinreichend zu klären. Darin wird die Gefahr einer nicht allumfassenden Bewertung gesehen.

Zu den offenen Fragen im Bericht zur Studie von Armstrong (Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre randomised controlled trial. 2005; 366: 1704-1710.) (5.2.3) wurde als Antwort auf eine IQWiG Anfrage vom 23.11.2005 von Seiten KCI in einem Antwortschreiben vom 16.12.2005 (siehe Anlage) ausführlich Stellung genommen zu Technik und Durchführung der Randomisierung, primärem Zielkriterium, Studienabbruchern sowie Amputationsraten.

Nach Klärung dieser offenen Fragen ist davon auszugehen, dass mit dieser Studie der Nutzen der V.A.C.[®] Therapie auf sehr hohem Niveau und in hoher biometrischer Qualität nachgewiesen wurde.

Bewertung relevanter Therapieziele aus Patientensicht

Als wichtigstes Ziel der Untersuchung wird im IQWiG Vorbericht die Nutzenbewertung der V.A.C.[®] Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele postuliert.

Die Ergebnisse einer systematischen und in dieser Form bislang einmaligen Untersuchung des Nutzens der V.A.C.[®] Therapie, insbesondere hinsichtlich patientenrelevanter Effekte (Augustin M., Zschocke I., Nutzenbewertung der ambulanten und stationären V.A.C.[®] Therapie aus Patientensicht, Abstract DGfW Jahrestagung Stuttgart 09/2005 und akzeptiert in MMW, Original- und Ergänzungsband 01/2006) wurden im Bericht nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser multizentrischen, offenen, nicht kontrollierten Beobachtungsstudie mit 176 abgeschlossenen Datensätzen zeigen, dass die V.A.C.[®] Therapie aus Patientensicht bei akuten wie chronischen Wunden unter ambulanten und stationären Alltagsbedingungen einen hohen Nutzen und eine hohe Akzeptanz aufweist (siehe Anlage).

Diese Studienergebnisse geben damit eindeutige Hinweise auf Vorteile der V.A.C.[®] Therapie hinsichtlich einiger im IQWiG Vorbericht als Zielgrößen definierten patientenrelevanten Therapieziele und darüber hinaus.

Der Abstract zu einem Vortrag über diese Studienergebnissen auf dem diesjährigen DGfW Kongress in Stuttgart am 17.09. 2005 wurde dem IQWiG von KCI zur Verfügung gestellt. Diese Ergebnisse wurden nicht berücksichtigt.

Stellungnahme Bork (Fortsetzung)



Darüber hinaus finden sich weitere, im IQWiG Bericht nicht berücksichtigte Hinweise für die als patientenrelevantes Therapieziel definierte Zielgröße „Reduktion der Notwendigkeit des Verbandwechsels“ (5.3.10, S. 66) bei Mouës C.M., van den Bemd G-J., Meerding W.J., Hovius S.E.R.. An economic evaluation of the use of TNP on full-thickness wounds. *Journal of Wound Care* 2005; 14: 224-227 (siehe Anlage).

Anwendung der V.A.C.[®] Therapie in der häuslichen Krankenpflege

Die besondere Wichtigkeit der Erstattung durch Kostenträger zeigt die Erfahrung mit der V.A.C.[®] Therapie im Bereich der häuslichen Krankenpflege.

Am 1. Oktober 2000 wurde die V.A.C.[®] Therapie in den USA als Pflichtleistung in das Krankenversicherungssystem der „Medicare Teil B“ aufgenommen und somit für den Gebrauch im ambulanten Bereich zugelassen.

In den USA sind derzeit täglich ca. 22.000 V.A.C.[®] Therapieeinheiten in Gebrauch, ca. 5.000 in Krankenhäusern sowie ca. 17.000 in Pflegeheimen und in der häuslichen Krankenpflege.

Eine ähnliche Situation wie in den USA gibt es im europäischen Raum in der Schweiz. Hier wurde die V.A.C.[®] Therapie im Jahre 2004 durch das „eidgenössische Departement des Innern“ als Pflichtleistung der Gesetzlichen Krankenversicherungen aufgenommen. In anderen Ländern, wie z.B. in Österreich und den Niederlanden, werden die Kosten der V.A.C.[®] Therapie größtenteils oder gänzlich auch ohne formale Zulassung durch die zuständigen Kostenträger erstattet.

Seit 1997 ist die V.A.C.[®] Therapie in Deutschland in verschiedenen Zulassungsprozessen zur Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen. 1997 hat KCI die V.A.C.[®] Therapie erstmalig beim IKK Bundesverband als Hilfsmittel beantragt. Der IKK Bundesverband kam nach vier Jahren zu der Feststellung, dass es sich bei der V.A.C.[®] Therapie nicht um ein Hilfsmittel handelt. Das führte dazu, dass die V.A.C.[®] Therapie im März 2002 durch den IKK Bundesverband beim „Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen“ zur Prüfung nach § 135 Abs. 1 SGB V vorgelegt wurde. Gerade durch diese unklare Erstattungssituation und die dadurch herbeigeführten uneinheitlichen Einzelfallentscheidungen der verschiedenen Krankenkassen in Deutschland kommt es bei der Überleitung von Patienten aus der stationären in die ambulante Pflege in einem Großteil der Fälle zu Therapieabbrüchen, obwohl die V.A.C.[®] Therapie im Vergleich zu alternativen Wundbehandlungsmethoden in der häuslichen Krankenpflege erwiesenermaßen, z.B. bei Patienten mit Dekubitus Grad III und IV zu weniger Wiedereinweisungen und Notfallaufnahmen führt (Schwien T., Gilbert J. and Lang C.: Pressure ulcer prevalence and the role of Negative Pressure Wound Therapy in home health quality outcomes, *Ostomy/Wound Management* 2005; 51(9):47-60) (siehe Anlage).

Auf der Basis von OCS¹ Daten wurde der Therapieverlauf von Dekubituspatienten mit Dekubitus Grad III und IV, die mit der V.A.C.[®] Therapie im Vergleich zu alternativen Wundbehandlungen therapiert wurden, in der häuslichen Krankenpflege verglichen. Im

¹ OCS ist ein von den staatlichen amerikanischen Behörden, Centers for Medicare and Medicaid Services, offiziell anerkanntes Unternehmen, das öffentlich verfügbare Daten aus gesetzlich vorgeschriebenen Dokumentationen der ambulanten Pflegedienste analysiert und interpretiert. Die gewonnenen Erkenntnisse werden zur Qualitätskontrolle und Finanzierung der Pflegedienste verwendet.

Stellungnahme Bork (Fortsetzung)



Ergebnis hatten die Patienten mit der V.A.C.[®] Therapie signifikant weniger Krankenhauseinweisungen aufgrund von Infektionen oder sich verschlechterndem Wundstatus. 5% der Patientengruppe mit der V.A.C.[®] Therapie mussten wegen eines wundrelevanten Problems ins Krankenhaus eingewiesen werden im Vergleich zu 14% in der Patientengruppe mit alternativer Wundbehandlung. Darüber hinaus kam es bei keinem V.A.C.[®] Patienten zu einer Notfallaufnahme wegen wundrelevanter Probleme im Vergleich zu 8% der Patienten in der Kontrollgruppe. Diese retrospektive vergleichende Untersuchung der Rolle der V.A.C.[®] Therapie ist eine der wenigen Studien, die den Zusammenhang einer spezifischen Therapie auf die Krankenhauseinweisungen und Notfallaufnahmen untersucht - zwei der wichtigsten Qualitätsindikatoren der Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) in den USA. Diese wesentliche Publikation wurde dem IQWiG am 06.10.2005 mit einem Schreiben vom Medical Department KCI USA zugeschickt, findet aber im IQWiG Vorbericht keine Berücksichtigung.

Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Bei der im IQWiG erwähnten Anwendermeldung beim BfArM (5.1.5) handelt es sich um eine Meldung von Herrn Prof. Kujath aus dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein vom 09.02.2004. Herr Professor Kujath äußert in seinem Schreiben die Vermutung, dass durch den Einsatz der V.A.C.[®] Therapie im Zusammenhang mit dem Abdominal Dressing die Fistelbildung im Abdomen begünstigt wird. Eine ausführliche Stellungnahme der Firma KCI zur Anfrage des BfArM (final incident report 25.05.2004) ist in der Anlage beigefügt. Aus diesem Schreiben geht hervor, dass die behandelnde Ärztin, Frau Dr. Hansen, gegenüber KCI bestätigt hat, dass die Fistelbildung auch ohne die Anwendung der V.A.C.[®] Therapie aufgetreten wäre.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass einige wesentliche Informationen im IQWiG Vorbericht nicht berücksichtigt oder teilweise missverständlich interpretiert wurden. Darüber hinaus wird hier die Meinung vertreten, dass sich eine Nutzenbewertung auf Basis evidenzbasierter Medizin nicht zwingend auf das höchstmögliche sondern auf das höchste verfügbare Niveau stützen sollte. Im Ergebnis führt das gewählte Vorgehen aus unserer Sicht zu einer unvollständigen Bewertung der V.A.C.[®] Therapie im Vorbericht des IQWiG, die den klinischen Alltag und die Versorgungsrealität in Deutschland nicht abbildet, von der hunderttausende Patienten sowie Therapeuten und Kostenträger in den letzten 10 Jahren weltweit profitiert haben.

Stellungnahme Bork (Fortsetzung)



Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.



Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.



Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.



Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.



(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Walluf, 20.12. 2005

Ort/Datum

Ralf Bork

Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Stellungnahme Chantelau



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

N04-03 Vakuumversiegelung

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Chantelau
2. Ernst
3. Prof. Dr.med., Assistenzarzt/Funktionsoberarzt

Kontakt für weitere Nachfragen:

Institution:Klinik für Endokrinologie,Diabetologie und Rheumatologie

Anschrift:Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Tel.-/Fax-Nr.:

E-Mail-Adresse: lobnig@med.uni-duesseldorf.de

Stellungnahme Chantelau (Fortsetzung)



1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht

--

Stellungnahme Chantelau (Fortsetzung)



2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):

Zur Bewertung der Studie von Armstrong et al. Lancet 2005 habe ich folgende Anmerkungen (die als Leserbrief zur Veröffentlichung an Lancet geschickt wurden- eine Antwort vom Lancet steht zzt noch aus)
Letter to The Editor concerning the paper by Armstrong et al. (Lancet 2005;366:1704-1710)

Sir,

although I very much sympathise with the contention of Armstrong et al. that negative pressure wound therapy NPWT may be beneficial for certain patients with diabetic foot(1), their study does not provide definite evidence in favour of NPWT. There are too many open questions regarding wound classification, treatment details, and even wording that need clarification. In a preliminary report of the same study , the foot lesions included in the study were called “complex ulcers” without mentioning previous amputation, (2), while in the present paper they are called “complex wounds” due to “amputation at the metatarsal level”(1). What does “complex” mean ? The authors wrote that “all wounds corresponded to University of Texas grade 2 and 3 in depth”(1). This system neatly differentiates between grades 0 to 3, and A-C, respectively, accounting for the severity of infection and ischaemia and outcome(3). How were wound grades in detail distributed among the NPWT and control groups ? Furthermore, the authors fail to indicate the causes and extend of amputations. It can be inferred from the clinical characteristics of the patients (1) that most amputations had been done because of osteomyelitis or wet gangrene; however, this remains to be stated. Likewise, analyses should include how many resections of how many rays, and how many transmetatarsal forefoot amputations were done. What was the use of antibiotics throughout the study, what were the swab results ? Were NPWT patients able to ambulate as much as the control patients (which I doubt because of the bulkiness of the NPWT device) ? How many patients were treated on outpatient basis ? More clarification of the adverse events is needed: we are told that there were 40 patients in the NPWT group (46 control patients) who had adverse events, of them 25(NPWT) versus 27(controls) had infections, 9 (NPWT) patients had an (unidentified) treatment related adverse event, versus 11 control patients(5 of whom had major amputations)- these figures leave 6 patients with NPWT and 8 control patients with unclear adverse events. The basis of the power calculation is not given: why was a 26% amputation rate in the control group assumed, when a previous study by some of the present authors using the same off-loading device as in the present study has shown an the amputation rate of only 5% (4)? These unexplained questions cast considerable doubts on the validity of the presented data.

1)Armstrong DG, Lavery LA for the Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1704-1710

2)Armstrong DG, Lavery LA, Frykberg RG, Andros G, Attinger CE, Boulton AJM. VAC therapy appears to heal complex DFU. Abstract. 2nd World Union of Wound Healing Societies' Meeting, July 8-13, 2004, Paris. Volume of Abstracts, p 22

3)Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. Diabetes care 1998;21:855-859

Version 2, Stand: 11/2005

3

Stellungnahme Chantelau (Fortsetzung)



4)Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, Prieto-Sanchez L, Armstrong DG, Bowker JH, Mizel MS, Boulton AJM. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. Diabetes Care 2005;28:555-559

Prof. Ernst Chantelau MD,
Diabetic Foot Clinic, Heinrich –Heine-University of Düsseldorf

Weiter möchte ich darauf hinweisen, dass in dieser Studie das Stadium der Wundheilung, in dem die Vakuumtherapie angewendet wurde, nicht angegeben ist, wie dies vor Jahren bei Studien zur Anwendung von Wundheilungsfaktoren(Regranex®) bereits kritisiert worden ist(Chantelau E., Kurzbewertung Becaplermin. Arzneimittel-Therapie-Kritik 2001;33:347-349(der Artikel wird Anlage mit der Post zugestellt).Zitat: „Die verschiedenen Heilungsstadien akuter Wunden, von der Verletzung über das Entzündungsstadium, das Reinigungsstadium, das Stadium der Granulation bis hin zur Kontraktur der Wunde, zu Epithelisierung und Verschluss...“ „Chronische Wunden unterscheiden sich erheblich von akuten Wunden, u.a. durch begleitende Infektionen und Gewebsnekrosen..“ In diesem Artikel wird AJ Singer zitiert(Cutaneous wound healing, New Engl J Med 1999;341:738-746):Generell sollten weiterhin zunächst die konservativen, altbekannten Methoden der Wundbehandlung angewendet werden, die bei der Mehrzahl der Patienten mit Hautwunden erfolgreich sind: Verbesserung der Begleitumstände(Hyperglykämie), Debridement von avitalem gewebe, Wiederherstellung einer ausreichenden Gewebedurchblutung, Druckentlastung und Infektionsbeherrschung.

Stellungnahme Chantelau (Fortsetzung)



3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):

Stellungnahme Chantelau (Fortsetzung)



Stellungnahme Chantelau (Fortsetzung)



Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.

Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.

Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.

Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Düsseldorf, 18.12.2005
Ort/Datum

Chantelau 
Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Stellungnahme Daikeler

Von: Dr. Richard Daikeler [daikeler@daikeler.de]
Gesendet: Mittwoch, 21. Dezember 2005 11:38
An: n04-03@iqwig.de
Betreff: Anhörung zum Vorbericht Vakuumversiegelungstherapie zur Behandlung von Wunden

Sehr geehrte Damen und Herren,
Hiermit lege ich namens des BVND (Bundesverband der niedergelassenen Diabetologen) offiziell Protest ein dass wir nicht förmlich in das obige Anhörungsverfahren einbezogen wurden.
Ich bitte dies in Zukunft zu berücksichtigen.
Begründung: Die niedergelassenen Diabetologen beschäftigen sich u.a. intensiv mit der Betreuung von Patienten mit dem Diabetischen Fussyndrom. In diesem Zusammenhang spielt das Management von chronischen Wunden eine grosse Rolle. In diabetologischen Fussambulanzen unserer Mitglieder kommen vielfältige Verfahren zur Anwendung u.a. auch die Vakuumversiegelung.

Da ich erst heute von der Anhörung über das Internet erfahren habe ist die Zeit zu kurz für eine komplette wissenschaftlich begründete Stellungnahme. Auf einen, aus der Sicht unseres Verbandes wichtigen Punkt möchte ich jedoch hinweisen:

Die Vakuumtherapie wird bereits in einigen 'diabetologischen Schwerpunktpraxen ambulant eingesetzt mit überwiegend sehr guten Ergebnissen. Die Problematik der Betreuung chronischer Wunden ist die oft verzögerte Zuweisung in hierauf spezialisierte Fussambulanzen, z.T. bestehen die Wunden schon seit einem Jahr und länger. Dadurch ist ein standardisiertes Vorgehen oft nicht möglich sondern es müssen individuelle Therapieansätze gefunden werden nach Abklärung der Infektsituation, der Vaskularisation, der mechanischen Druckbelastung, dem häusslichen Umfeld und der Wohnortentfernung des Patienten sowie dessen Komorbidität. Jede chronische Wunde reagiert anders sodass wir in der Praxis oft gezwungen sind verschiedene Therapien auszuprobieren. Hierbei ist eine möglichst grosse Auswahl an verschiedenen Techniken hilfreich um das Ziel, die Wundheilungsdauer zu verkürzen ,zu erreichen. Die Zeitbombe die den Patienten das Leben kosten kann tickt mit jedem Tag verzögerter Wundheilung. Die Vakuumtherapie leistet hier nach meiner Erfahrung und der vieler Kollegen in der DSP im ambulanten Bereich einen wesentlichen Beitrag indem selbst Wunden mit Knochenbeteiligung und freiliegenden tieferen Strukturen ohne Infektkomplikationen zügig geschlossen werden können. Dies geschieht oft erst, wenn nach vielen Versuchen auf die Vakuumtherapie gewechselt wurde. Die Vakuumtherapie chronischer Wunden hat sich somit als eine unverzichtbare Therapieoption erwiesen wenn wir unseren Patienten effektiv helfen wollen. Wenn die Datenlage zur ambulanten Therapie mit der Vakuumversiegelung in nur einer Studie erwähnt wurde sollte dies nicht dahingehend interpretiert werden dass eine ambulante Therapie nicht zu empfehlen ist. Eine kostengünstige Therapieoption wäre sonst einigen ambulant behandelten in der GKV versicherten Patienten verschlossen da nicht von der GKV erstattbar.

Ich bitte diesen pragmatischen Aspekt aus der Sicht des niedergelassenen Diabetologen in der Bewertung zu berücksichtigen.

mfg

Dr.med. Richard Daikeler

Arzt für Innere Medizin, Diabetologe
2. Bundesvorsitzender des BVND (Bundesverband der Niedergelassenen Diabetologen)
Albrecht Dürerstr. 4
69242 Mühlhausen
06222/ 64065, fax: 06222/ 64135, 0172/7639039
Praxis: Hauptstr. 71, 74889 Sinsheim
07261/8998, fax: 07261/8668

Stellungnahme Debus



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

N 04/03

Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen Medizinischen Wissensstandes zur
Vakuumversiegelungstherapie von Wunden

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1.

Professor Dr. med. Debus, E. Sebastian

2.

Chefarzt der Abt. Allgemein-, Gefäß- und Visceralchirurgie

Allgemeines Krankenhaus Harburg

Eißendorfer Pferdeweg 52

21075 Hamburg

3.

Stellv. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Wunde

Der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie

Kontakt für weitere Nachfragen:

Version 2, Stand: 11/2005

1

Stellungnahme Debus (Fortsetzung)



Institution: Abt. Allgemein-, Gefäß- und Visceralchirurgie, AK Harburg

Anschrift: Eißendorfer Pferdeweg 52; 21075 HAMBURG

Tel./Fax-Nr.: 040-181886-2551 (040-18886-3086)

E-Mail-Adresse: eike.debus@ak-harburg.lbk-hh.de

1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht

Demaria RG et al. Topical negative pressure therapy. A very useful new method to treat severe infected vascular approaches in the groin. J Cardiovasc Surg (2003)44:757
Mit dieser Studie wurde der Einsatz der VAC-Therapie nach arterieller Rekonstruktion in der Leiste eingeführt. Die Patienten wurden wegen eines infizierten Pseudoaneurysmas nach vorausgegangener Gefäßrekonstruktion radikal debridiert und anschließend mittels Vakuumverband erfolgreich therapiert.

Pinocy J et al. Treatment of periprosthetic soft tissue infection of the groin following vascular surgical procedures by means of a polyvinyl alcohol-vacuum sponge system. Wound Repair Regen (2003)11:104

An 24 Patienten wurde das VAC-System ohne plastische Muskeldeckung in der Leiste nach arteriellen Rekonstruktionen mit sekundärer Wundinfektion verwendet. Die Serie beinhaltete 18 Patienten mit synthetischem Arterienersatz (Patches), 6 Patienten hatten einen aortobifemorale Arterienersatz erhalten, der infiziert war. Alle Patienten konnten erfolgreich behandelt werden, alle Infektionen heilten aus, ohne dass eine oeporative Reintervention mit Bypassausbau erforderlich war. Daß alle Patienten auch nach 12 Monaten noch infektfrei waren, zeigt, dass das angewandte Verfahren zu einer definitiven Infektfreiheit führt.

In aktuellen Studien wird darauf hingewiesen, dass neben einem Einsatz der VAC-

Stellungnahme Debus (Fortsetzung)



)

Therapie im Bypassverlauf auch die Anastomosenregionen direkt im Falle eines Infektes mittels VAC-Therapie behandelt werden können [Dosluoglu HH et al. Preservation of infected and exposed vascular grafts using vacuum assisted closure without muscle flap coverage. J Vasc Surg (2005)42:989]. Eine Blutungsgefahr wurde auch in derartig gelagerten Fällen nicht gesehen. Eigene Erfahrungen an einzelnen ähnlich gelagerten Fällen unterstreichen die Datenlage aus der Literatur.

)

Stellungnahme Debus (Fortsetzung)



2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):

Aufgrund der o.a. fehlend angegebenen Studien ist der Einsatz der VAC-Therapie in der rekonstruktiven Gefäßchirurgie unterrepräsentiert. Es handelt sich hierbei um eine erhebliche Ausweitung des therapeutischen Armamentariums, das mit minimaler Komorbidität in einem sehr hohen Prozentsatz zu einer definitiven Heilung führt. Die konventionellen Therapieoptionen basieren auf einem radikalen chirurgischen Vorgehen, welches mit einer hohen Morbidität und Mortalität aufgrund der Schwere des Eingriffes einhergeht: es ist in der Regel ein vollständiger Ausbau der betroffenen Prothese erforderlich gewesen mit radikalem Debridement des infizierten Bypasslagers. In dem gleichen Eingriff erfolgte eine autologe Bypassrekonstruktion (in der Regel mit Vena saphena magna oder Vena femoralis superficialis), alternativ eine extraanatomisch verlaufene alloplastische erneute Rekonstruktion. Neben einer Letalität von bis zu 60% nach derartigen Eingriffen ist der Beierhalt der Patienten nur in einem minderen Prozentsatz möglich gewesen (40 – 60%). Die Folge für dieses Patientenklientel war in der weit überwiegenden Mehrzahl eine lebenslange Immobilität, die einen Unfall aus dem Berufsleben mit frühzeitiger Berentung nach sich zog. Insofern stellt die Behandlungsoption des VAC-Verbandes eine drastische Verbesserung der Therapieoptionen für den Patienten dar, welche mit minimaler Komorbidität zu einer hohen Heilungsinzidenz führt. Neben dem Verband, der in mehrtägigen Abständen regelmäßig angelegt werden muß, werden somit lediglich minimale Ressourcen benötigt. Dagegen steht nach radikaler chirurgischer Behandlung eines Protheseninfektes mit Austausch des Prothesenmaterials, in der Regel einer mehrstündigen Operation mit anschließendem Intensiv-stationärem Aufenthalt, hoher postoperativer Komorbidität und lang dauerndem stationären Aufenthalt eine frühzeitige ambulante Therapiemöglichkeit. Ebenso wird auf die günstigen sozialökonomischen Auswirkungen verwiesen, da mit der

Version 2, Stand: 11/2005

4

Stellungnahme Debus (Fortsetzung)



	<p>zur Diskussion stehenden Therapieoption eine sichere, erfolgreiche Behandlung unter Erhalt der Extremität, langdauernder Rekonstruktionsfunktion und minimaler Komplikationsrate erreicht wird. Die angegebene Datenlage aus der aktuellen Literatur belegen diese Angaben eindrücklich.</p> <p>Aufgrund der bislang fehlenden Zulassung ist die ambulante VAC-Therapie bislang durch herkömmliche moderne Verbandstechniken zu ersetzen. Die Effektivität derartiger lokaler Wundauflagen ist mit der VAC-Therapie nicht vergleichbar, so dass eine</p> <p>) (überflüssigerweise) längerdauernde stationäre VAC-Therapie einer ambulanten – derzeit – minderwertigen Versorgung mit häufiger Rezidivgefahr gegenübersteht. Insofern besteht neben der medizinischen Effektivität ein eindeutiger ökonomischer Vorteil der VAC-Therapie. Diese Effektivität kann aufgrund der derzeitigen Zulassungslage in Deutschland bislang nicht genutzt werden.</p>
	<p>3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):</p>
	<p>) entfällt</p>

Stellungnahme Debus (Fortsetzung)



Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden
eren

Arts Arts Arts

Jedasthan Arts

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Stellungnahme Dietz

.

.

Dietz-Anmerkungen-VAC-2005-12-07

Sehr geehrte Damen und Herren,

Meinerseits ist der erste Eindruck des vom IQWiG erstellten Vorberichts zur Vakuumwundversiegelungstherapie gut. Es könnte allerdings hilfreich sein, wenn bereits im Bericht die bewerteten Studien in nach der in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Evidenzklassifizierung eingestuft werden könnten. Die Frage, ob es sinnvoll und effizient ist, neben englisch- und deutschsprachigen Studien auch russische und chinesische Originalliteratur zu bewerten, müsste ggf. an anderer Stelle diskutiert werden.

Mit freundlichen Grüßen
Dominik Dietz

)

)

Stellungnahme Gollnick



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:
N04/03: Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur Vakuum-Versiegelungstherapie von Wunden.

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:
1. Prof. Dr. med. Harald Gollnick Präsident der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
2.
3.

Stellungnahme Gollnick (Fortsetzung)



Kontakt für weitere Nachfragen:	
Institution:	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
	Geschäftsstelle
	Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin (Mitte)
Anschrift:	
Tel./Fax-Nr.:	Tel.: 030 / 246253-0, Fax: 030/ 246253-29
E-Mail-Adresse:	ddg@derma.de

1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht

2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):
Armstrong et al.: Lancet 2005
Die Autoren irren in der Annahme, dass bei nicht-signifikantem Ergebnis, "die Studie mithin negativ war" (S. 31). Dies ist eindeutig falsch, der Effekt konnte bei gegebenem Stichprobenumfang lediglich nicht abgesichert werden. In der Zusammenfassung wird selektiv und irreführend das einzige nicht signifikante Ergebnis dargestellt, nicht aber die zahlreichen, klinisch relevanten signifikanten Resultate.

Stellungnahme Gollnick (Fortsetzung)



3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss mit der Nutzenbewertung der Vakuumversiegelung von Wunden beauftragt worden. Mit Unverständnis nehmen wir den Vorbericht vom 23.11.2005 zur Kenntnis, der zwar zunächst eine sorgfältige und umfassende Recherche aller verfügbaren Informationen zum Thema erkennen lässt, sodann aber in seiner Analyse wesentliche Bestandteile der Versorgung akuter und chronischer Wunden außer acht lässt.

Wir stimmen als wissenschaftliche Fachgesellschaft mit der Einschätzung des IQWiG überein, dass ein Großteil der Studien zur Vakuumversiegelungstherapie methodische Unzulänglichkeiten aufweist. Die Bewertung des Nutzens einer innovativen Therapie allein aufgrund randomisierter, kontrollierter Studien wird jedoch in dieser Situation der Versorgungsrealität nicht gerecht. Dieser Ansatz verkennt die Tatsache, dass sich der Nutzen eines Verfahrens aus einer Vielzahl weiterer versorgungsrelevanter Größen ergibt. Die Verengung auf einige wenige RCT ist auch insofern unwissenschaftlich, als eine erhebliche Selektion betrieben wird, wenn aus etwa 350 klinischen Publikationen mit insgesamt über 5000 Patienten lediglich die Ergebnisse weniger Studien Beachtung finden.

Nach unserer Auffassung ist es dringend notwendig, dass für die Erfassung der Wirksamkeit unter Praxisbedingungen entsprechende Studien in guter Qualität durchgeführt werden. Das IQWiG wird jedoch dem berechtigten Anspruch von Patienten mit schweren Wundleiden nach sachgerechter Therapie nicht gerecht, wenn es die Nutzenbewertung und damit den Versorgungsbedarf nach innovativen Verfahren wie der Vakuumtherapie nicht auch auf die breite Anwendungserfahrung und die qualifizierte Expertise der medizinischen Fachgesellschaften stützt.

Wir halten daher den bisher gewählten Ansatz des IQWiG für hilfreich zur Bestandsaufnahme der Studienlage, jedoch nicht für ausreichend für die komplexe Nutzenbewertung eines medizinischen Verfahrens.

Im Methodenpapier des IQWiG selbst (3/2005) heißt es: „Für den Begriff des ‚Nutzens‘ (von medizinischen Maßnahmen) existiert bislang weder national noch international eine einheitliche und allgemein akzeptierte Definition. Die allgemeine Einschätzung, welche medizinischen Maßnahmen für die Bürger notwendig und nützlich sind, hängt nicht nur von ihrer jeweiligen objektiven Wirksamkeit, sondern auch von den gesellschaftlich akzeptierten Werten und den wirtschaftlichen Möglichkeiten, also Ressourcen eines Staates, ab.“

Dr. Hess formuliert hierzu für den Gemeinsamen Bundesausschuss (3.11.2005): „Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen.“

Beide Zitate stützen unsere Auffassung, dass die Nutzenbewertung der Vakuumversiegelung bei der heutigen Datenlage nicht allein auf Wirksamkeitsaussagen selektierter randomisierter Studien beruhen kann.

Version 2, Stand: 11/2005

3

Stellungnahme Gollnick (Fortsetzung)



Das Gutachten weist in der vorliegenden Form auch zahlreiche methodische Unrichtigkeiten auf, auf die wir uns hinzuweisen erlauben.
Auch müssen wir feststellen, dass sogar methodisch weit überwiegend einwandfreie Arbeiten mit klaren Ergebnissen aus randomisierten klinischen Studien wie die von Armstrong et al. (Lancet 2005) fehlinterpretiert werden und die unseres Erachtens klare Evidenz verkannt wird.

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft hat kürzlich in Kooperation mit dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen am Universitäts-Klinikum Hamburg das Zentrum für Versorgungsforschung in der Dermatologie eingerichtet. Aus Anlaß des Zwischenberichtes vom 23.11.05 hat die DDG den Leiter des Zentrums, Prof. Dr. M. Augustin, mit der Durchführung einer Nutzenbewertung der Vakuumversiegelungstherapie aus Versorgungssicht beauftragt. Diese Expertise ist in der äußerst knappen dreiwöchigen Frist nicht abzuschließen. Sie wird jedoch Anfang Januar vorliegen und kann dem IQWiG dann zur Verfügung gestellt werden.

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft fordert abschließend das IQWiG auf, im Sinne der "best evidence" die Nutzenbewertung auf eine breitere Datenbasis zu stellen und die Fachgesellschaften wie auch die Anliegen der Patienten in die Bewertung einzubeziehen.

Prof. Dr. H. Gollnick
Präsident der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Stellungnahme Gollnick (Fortsetzung)



Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt. **Entf.**
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Magdeburg, 20.12.2005

Ort/Datum

Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Stellungnahme Jungkunz

Von: LeonJoshua@aol.com
Gesendet: Mittwoch, 21. Dezember 2005 23:04
An: n04-03@iqwig.de
Betreff: Vakuumversiegelungstherapie von Wunden

Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Auftrag Nicht medikamentöse Verfahren: Nr. 04/03
Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur
Vakuum-Versiegelungstherapie von Wunden

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

Stellungnahme des Berufsverbandes der lymphologisch tätigen Ärzte zum IQWiG-
Vorbericht zur Vakuumversiegelungstherapie

1. Für den Vorstand:

Generalsekretär Dr. Willi Jungkunz

Kontakt für weitere Nachfragen:

Institution: Berufsverbandes der lymphologisch tätigen Ärzte **Deutschlands e.V.**

Anschrift: **Geschäftsstelle, Sanaderm, Fachklinik für Lymphologie**
Fachklinik für Hautkrankheiten, Allergologie

Löffelstelzer Str. 36, 97980 Bad Mergentheim

Tel./Fax-Nr.: 0800 538 0800

E-Mail-Adresse: info@sanaderm.de

1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht

Stellungnahme Jungkunz (Fortsetzung)

Seite 2 von 6



23.12.2005

Stellungnahme Jungkunz (Fortsetzung)

Seite 3 von 6

2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (Inkl. Begründung):

Stellungnahme des Berufsverbandes der lymphologisch tätigen Ärzte zum IQWIG-Vorbericht zur Vakuumversiegelungstherapie

Das IQWIG untersucht ein Verfahren, das zur Wundbehandlung von Wunden unterschiedlichster Ätiologie eingesetzt wird.

Diesen unterschiedlichen Ätiologien wird in dem IQWIG-Review keine ausreichende Rechnung getragen.

So werden postoperative Wundheilungsstörungen unterschiedlichster Lokalisation, akute und chronische Wunden, die mittels Vakuumversiegelung behandelt werden, alle unterschiedslos auf die gewünschten Zielkriterien des schnelleren Heilens der Wunden untersucht.

Dieses beliebige Zusammenführen von Wunden unterschiedlicher Ätiologien ist methodisch problematisch, da die erforderlichen Begleittherapien das Wundheilungsergebnis mitbeeinflussen können.

Die Besonderheiten lympho-kutaner Fisteln werden in der Stellungnahme nicht erfasst und berücksichtigt.

Lymphatische Sekretion aus Lymphfisteln kann sich sowohl isoliert, als auch in Kombination mit anderen Wundursachen und -ätiologien entwickeln.

Lymphfisteln entstehen primär (als Folge einer fortschreitenden Druckerhöhung in der Lymphgefäßen) z.B. beim Lymphödem oder z.B. bei kongenitaler Dysplasie der Lymphgefäße, wie bei thorakaler Angenesie des Ductus thoracicus und anderen Gefäßmalformationen, oder sekundär, z.B. nach Operation, Intervention, Radiation oder Trauma durch Verletzung der Lymphgefäße.

Die häufigsten sekundären Lymphfisteln entstehen z.B. nach

Lymphknotendissektionen der Axilla und der Leiste, nach paraaortalen und pelvigenen Lymphknotendissektionen im Rahmen operativer Malignomtherapie und nach infrainguinalen gefäßrekonstruktiven Eingriffen, oder durch Lymphangiolyse, oder durch Gefäßokklusion als Folge einer Lymphangiomasie karzinomatöse, oder parasitär über Filariasis.

Zahlreiche therapeutische Optionen wurden entwickelt, die vom Versuch eines Dauerkompressionsverbandes, Fibrinklebung, operativer Ligatur der Lymphgefäße oder Kauterisierung bis zur speziellen Kost bei starker Chylusproduktion reichen.

Lymphfisteln können täglich bis zu mehreren Litern Sekret fördern und führen neben dem Flüssigkeits- und Elektrolytverlust auch zu einem starken Eiweißverlust.

Bei der Therapie ist in jedem Fall ein effizientes Flüssigkeitsmanagement erforderlich. Dies ist mit Hilfe der Vakuumversiegelungstechnik mittels VAC-Therapie-Verfahrens möglich und auch wiederholt beschrieben.

Es ist hierbei letztlich nur notwendig, die häufig exzessive Flüssigkeitsproduktion effektiv zu entfernen.

Da es sich um eine Anwendung am Menschen handelt, ist eine therapeutische Vorrichtung erforderlich, die den Maßstäben des Medizinproduktegesetzes entspricht, d.h. die Methode muß geprüft und zugelassen worden sein.

Dies ist bei dem derzeit auf dem Markt befindlichen System der Firma KCI, USA der Fall.

23.12.2005

Stellungnahme Jungkuz (Fortsetzung)

Seite 4 von 6

Alternativsysteme existieren nicht.

Von daher erübrigt sich eine separate Prüfung in einer klinischen Studie, ob dieses System mit einem anderen System verglichen werden kann.

Die Kombination mit einer Redonflasche ist nach dem Medizinproduktegesetz nicht zulässig.

Eine andere Frage ist die Frage der Überlegenheit der Methode der Behandlung lymphatischer Wunden gegenüber anderen denkbaren Wundbehandlungsmethoden, die regelmäßig aus den oben geschilderten Umständen versagen müssen.

Diese Zusammenhänge in Form einer prospektiven randomisierten Studie zu untersuchen ist sinnlos. Es ist nämlich einfach nur notwendig, zu prüfen ob das untersuchte Verfahren in dem entsprechenden vorliegenden Fall seiner Aufgabe nachkommt, nämlich das Exsudat suffizient aufzufangen und zu entfernen.

Aus diesem Grund können nur Erfahrungsberichte resultieren und keine randomisierten klinischen Studien die diese Fragen beantworten.

Dem IQWiG lag das OHTAC Gutachten vor, welches zu dem Ergebnis kommt, dass mit der „VAC-Therapie“ ein suffizientes Exsudatmanagement möglich ist. Trotzdem wurde diese Aussage nicht gewürdigt.

Willy, DIE VAKUUMTHERAPIE, 2005 ISBN Nr 3-00-016219-4 (S.236) ist der Meinung, dass durch den kontinuierlichen Saugmodus und einer Sogstärke von bis zu 200 mmHg der wiederholt beobachtete und beschriebene Verschluss von Lymphfisteln ermöglicht wird.

Derzeit liegen zwei Untersuchungen vor, die Fallstudien sind, die diese Zusammenhänge bestätigen.

Da sekundäre lymphatische Fisteln, die postoperativ oder postinterventionell entstehen, von Ärzten unterschiedlicher Fachgruppen behandelt werden und diese ja in der Regel im Zusammenhang mit einer Begleittherapie verbunden sind, die erkrankungsspezifisch sind, wird es sehr schwer sein, eine Studie durchzuführen, die den vom IQWiG geforderten Qualitätsvorstellungen entspricht.

Dem klinisch tätigen Arzt stellt sich zudem die Frage, was für ein Sinn eine solche Untersuchung haben soll. Hier wird eine Fragestellung aufgeworfen, deren Beantwortung durch den individuellen Heilungsverlauf der Patienten beantwortet wird. Damit soll nicht die Meinung vertreten werden, dass klinische Studien per se sinnlos sind. Vielmehr soll die Haltung eines wissenschaftlich falschen überzogenen inadäquaten evidentbasierten Medizinanspruchs, der nur auf eine scheinbare theoretische Überlegenheit abzielt, kritisiert werden.

Aus den unterschiedlichen erkenntnistheoretischen Überlegungen haben (prospektive) vergleichende klinische Studien durchaus ihre Berechtigung.

Sie zum alleinigen Maßstab einer Bewertung zu erheben ist wissenschaftlich gesehen falsch.

Weiterführende Literatur:

Lehrbuch der Lymphologie, Földi, Kubik5. Auflage 2002, Urban + Fischer Verlag ISBN 3-43745321-1

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):

23.12.2005

Stellungnahme Jungkunz (Fortsetzung)

Seite 5 von 6



Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.

Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.

Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.

Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

23.12.2005

Stellungnahme Jungkunz (Fortsetzung)

Seite 6 von 6

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift (en) ausdrücklich zu.

Friedberg, 21.12.05

folgt morgen)

Ort/Datum

Dr. med. Wilfried Jungkunz (Schreibschrift

Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Darlegung von Interessenskonflikten:

Die Fragen des IQWiG von 1 bis 8 beantworte ich alle eindeutig mit nein.

Ich bestätige mit meiner Unterschrift, diese Angaben nach bestem Wissen und Gewissen wahrheitsgemäß und vollständig getroffen zu haben.

Ich bin damit einverstanden, dass die oben angegebenen Schverhalte an alle am Prozess der Berichterstellung beteiligten Personen einschließlich der Auftraggeber vertraulich weitergegeben werden.

Dr. med. Wilfried Jungkunz

(Titel Vorname Name in Druckbuchstaben)

Friedberg, 21.12.05,

(Ort Datum Unterschrift)

Dr. med. Wilfried Jungkunz (Schreibschrift folgt morgen)

23.12.2005

Stellungnahme Kochanek



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstands zur Vakuum-
Versiegelungstherapie von Wunden.

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

Kochanek, Ulrich;
Geschäftsführer des Bundesverbandes Ambulante Dienste und Stationäre Einrichtungen
(bad) e.V.

Kontakt für weitere Nachfragen:

Institution: Bundesverbandes Ambulante Dienste und Stationäre Einrichtungen (bad)
e.V.
Anschrift: Krablerstraße 136, 451326 Essen
Tel./Fax-Nr.: 0201 - 354001 / 0201 - 357980
E-Mail-Adresse: u.kochanek@bad-ev.de

Stellungnahme Kochanek (Fortsetzung)



1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht

- Schvien T., Gilbert J. and Lang C.: Pressure ulcer prevalence and the role of Negative Pressure Wound Therapy in home health quality outcomes, *Ostomy/Wound Management* 2005; 51(9):47-60
- Sjögren J., Gustafsson R., Nilsson J., Malmjö M., Ingemansson r., Clinical Outcome after poststernotomy Mediastinitis: Vacuum-Assisted Closure versus Conventional Therapy, *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 2049-55.
- Leitlinien der Deutschen Diabetischen Gesellschaft
- Augustin M., Nutzenbewertung der ambulanten und stationären VAC - Therapie aus Patientensicht, *MMW* 12/2005

Stellungnahme Kochanek (Fortsetzung)



2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):

Wiederholt zieht der Vorbericht die Ergebnisse der untersuchten Studien in Zweifel, da diese angeblich „keine sichere Interpretation zu lassen“ (vgl. z.B. Seite 69/70 und Seite 72). Diese Schlussfolgerung wird immer dann getroffen, wenn die untersuchten Studien nicht randomisiert wurden bzw. wenn keine Verblindung erfolgte. Eine fehlende Randomisierung reicht bereits aus, dass die Vorberichtsersteller die „Studien- und Berichtsqualität“ einer Studie als „schlecht“ qualifizieren. Die Tatsache, dass durch Verwendung von Randomisierung- und Verblindungstechniken die Verlässlichkeit von Studienergebnissen erhöht wird, bedeutet im Umkehrschluss jedoch nicht, dass sie ohne diese Techniken keine Aussagekraft haben. Gleiches gilt für die Erhöhung der Aussagekraft durch noch höhere Patientenzahlen und noch längere Nachbeobachtungszeiten. Die zusammenfassende Wertung auf Seite 69 - „Die Studien- bzw. Berichtsqualität aller bewerteten Studien muss als nicht ausreichend angesehen werden, auch wenn sich eine der randomisierten Studien aufgrund höherer Patientenzahl und besserer methodischer Qualität von den übrigen Studien abhob.“ – ist aus diesen Gesichtspunkten unsachgemäß. Entgegen dem Vorbericht haben deshalb die in der Endbewertung genannten Vorteile zugunsten der Vakuumversiegelungstherapie nicht nur Hinweischarakter. Dies wird u.a. auch durch randomisierte Studien belegt (vgl. signifikante Ergebnisse zugunsten der Vakuumversiegelungstherapie auf Seite 63).

Stellungnahme Kochanek (Fortsetzung)



3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):

Eine im Sinne der evidenzbasierten Medizin sachgerechte Verknüpfung der externen Evidenz mit interner Evidenz fand im Vorbericht nicht statt. Ein Abstellen allein auf die externe Evidenz lässt die praktischen medizinischen Erfahrungen sowie die existierende Versorgungsrealität ("interne" Evidenz) vollkommen außer acht, z.B. reduzierter Pflegeaufwand (einfache und sichere Handhabung) und erlebter Patientennutzen (Schmerzreduktion bei Verbandswechsel, Mobilisierung, Teilnahmemöglichkeiten am Alltagsleben). Die positiven Rückmeldungen die unser bad e.V. auf die Vacuumversiegelungstherapie von den Pflegediensten erhält, findet sich aufgrund des Ansatzes des Vorberichts nicht in entsprechendem Maße in der Beurteilung durch die Berichterstatter wider.

Stellungnahme Kochanek (Fortsetzung)



Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Essen 19.12.05
Ort/Datum

M. Kochanek
Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Stellungnahme Manz

Joachim Manz
Am Eichenhain 108-110
13465 Berlin

Telefon: 030 – 40 63 98 40
Fax: 030 – 40 63 98 41

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Herrn Prof. Dr. Sawicki
Dillenburger Straße 27

51105 Köln

20.12.2005
ma/ro

Vorbericht „Vakuumversiegelungstherapie von Wunden“

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

ich habe den Berichtsplan „Vakuumversiegelungstherapie bei Wunden“ am 23.11.05 zur Kenntnis erhalten und möchte mich dazu wie folgt äußern.

Der Vorbericht beschreibt ein neues zunehmend bei chronischen und schwer heilenden Wunden eingesetztes Verfahren. Die Qualität des Berichtes ist sehr gut, insbesondere bezüglich der Transparenz der ermittelten Studien, deren Kategorisierung und der Auswertung.

Die Qualität der Studien und die Transparenz der Datenerfassung wird zu Recht bemängelt, sodass Vorteile der Versiegelungstherapie hinsichtlich des Zielkriteriums „Verkürzung der Heilungszeit der Wunde“ nur angenommen werden können. Hinsichtlich der Zielkriterien „Vermeidung von (Re-)Amputationen bei Patienten mit Diabetes mellitus und nach partieller Fußamputation“, „Reduktion der Mortalität bei Patienten mit offenen Abdomen bei Peritonitis und „Verkürzung der Krankenhausverweildauer“ ist eine eindeutige Interpretation nicht möglich. Amputationen bei Patienten mit Diabetes mellitus sind durch die Vakuumversiegelung keineswegs vor weiteren Amputationen geschützt, die Reduktion der Mortalität bei Patienten mit offenen Abdomen wird keinen klinischen Bestand haben. Die Verkürzung der Verweildauer ist nur dann zu erwarten, wenn die Vergütung der ambulanten Vakuumversiegelungstherapie tatsächlich breit gestreut in der Bundesrepublik zum Tragen kommt.

Zum jetzigen Zeitpunkt lassen sich zusammenfassend nur Vorteile der Vakuumversiegelungstherapie annehmen, sodass die Therapieform vor allem schwierigen Therapiesituationen vorbehalten bleiben und individuell indiziert werden sollte. Eine grundsätzliche Aussage hinsichtlich der Indikationen der Vor- und Nachteile ist noch nicht möglich.

Dem gegenüber steht die klinische Erfahrung in der mittlerweile etablierten Vakuumversiegelungstherapie von Wunden. Es gibt auch nach richtiger Auffassung

Stellungnahme Manz (Fortsetzung)

Joachim Manz
Am Eichenhain 108-110
13465 Berlin

Telefon: 030 – 40 63 98 40
Fax: 030 – 40 63 98 41

derzeit keine Möglichkeit, einem Patienten von dieser Therapie auszuschließen, da im anderen Fall konstatiert wird, dem Patienten nicht die aktuell möglichen optimalen Behandlungsmöglichkeiten eingeräumt zu haben. Die Vakuumversiegelungstherapie ist klinisch etabliert und es wird nicht möglich sein, auch wenn entsprechende Studien fehlen, dieses Therapieschema aus den Kliniken zu verbannen.

Ergänzend wird vorgeschlagen die evidenzbasierten Leitlinien der deutschen Diabetesgesellschaft aufzunehmen, die gezielt Stellung nehmen zur Vakuumversiegelung von Wunden.

Mit freundlichen Grüßen



Manz

Stellungnahme Meißner

Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:
Auftrag Nicht medikamentöse Verfahren: Nr. 04/03 Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden
Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:
1. Dr. med. G. Meißner, Facharzt für Chirurgie / H-Arzt, Lymphologie, Chefarzt der Klinik f. Chirurgie
Kontakt für weitere Nachfragen:
Institution: Carl-von Basedow-Klinikum Merseburg Anschrift: Weiße Mauer 52, 06217 Merseburg Tel./Fax-Nr.:+034771 / 71-177 E-Mail-Adresse: qftchirurgie@klinikum-merseburg.de
1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht
Siehe unten
2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):
Siehe unten
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):

Version 2, Stand: 11/2005

1

Stellungnahme Meißner (Fortsetzung)

Siehe unten

Nachdem ich die Studie aus Ihrem Institut studiert und durchdacht habe, möchte ich als Anwender der Vakuumversiegelung aus der Ersten Stunde Stellung nehmen, teilweise Kritik üben und meine Erfahrungen mit kundtun.

Wie in Ihrer Einleitung verfasst, handelt es sich bei dem Dokument um eine vorläufige Bewertung, so dass Stellung bezogen werden kann.

Ich würde hier seiten- und themenbezogen vorgehen wollen.

Seite 1 - **Ziele der Untersuchung**

Die erste Aussage der Nutzenbewertung der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden im Vergleich zur konventionellen Wundversorgung ist falsch, da die Vakuumversiegelung nur bei nicht konventioneller Form der Wundversorgung Anwendung findet und deshalb kein Vergleich gezogen werden kann. Die VAC-Therapie ist indiziert aus seiner ursprünglichen Form her für traumatologische Patienten mit I., II. oder zum Teil auch III. gradig offenen Frakturen, um nach Versorgung der Wunde eine intramoduläre Osteosynthese, kombiniert mit Vakuumversiegelung, vornehmen zu können oder bei exzessiven Schwellungen, wo ein primärer Wundverschluss nicht möglich ist, diesen intermittierend über eine Vakuumversiegelung vorzunehmen.

An dritter Stelle wäre hier zu erwähnen, dass gerade bei Komplikationen nach Osteosynthesen, wie Logensyndrome, Vakuumversiegelung eine z. T. minimal-invasive und hilfreich anzuwendende Vorgehensweise darstellt. Alle anderen normalen Wunden sollen weiterhin nach chirurgischer Wundausschneidung durch primäre Naht, so dies möglich ist, oder durch sekundäre Deckung, so dies notwendig scheint, versorgt werden.

Die Nutzenbewertung der verschiedenen Formen der Vakuumversiegelungstherapie kann untereinander nicht verglichen werden, da die Vakuumversiegelung nach anfänglich empirischer Anwendung jetzt aufgrund erforschter und erprobter Kriterien wissenschaftlich belegten Bedingungen unterliegt, die darin bestehen, dass ein kontrollierter Sog mit einem entsprechenden Rückkopplungseffekt und einem Warnsystem verbunden sein muss und dieser Saugzustand reproduzierbar sein soll. Alternativen dazu gibt es nicht, da sie eher einen schädigenden Einfluss haben könnten.

Der vorletzte Satz der ersten Seite müsste ergänzt werden durch einen kontrollierten oder überwachten Unterdruck.

Die zweite Seite zeigt im Absatz **Wunden und Wundheilung – Komplikationen und Konsequenzen** unter anderem auf, dass Geruchsbelästigung einen Einfluss auf die Lebensqualität hat. Diesem ist zuzustimmen. Des Weiteren ist hier noch zu erwähnen, dass eine Ödemreduktion erzielt, die Wundheilung beschleunigt wird und eine durch

Stellungnahme Meißner (Fortsetzung)

Vakuumversiegelung versorgte Wunde außen als steril anzusehen ist und damit keine Separierung des Patienten notwendig ist.

Zu Seite 3 ist in unter Konventionelle Wundbehandlung sicherlich ein Fehler ... (Beispiele: Gaze, ...).

Zeile 5/6 im ersten Absatz beschreibt, dass zumeist ein täglicher bis mehrmals täglicher Verbandwechsel erfolgt. Dies ist sicherlich für die üblichen Wundverbände der Feuchttherapie oder anderweitiger Anwendung richtig. Vakuumversiegelungen werden in zeitlich determinierten Abständen gewechselt als ärztlich vorzunehmende Maßnahme und werden damit auch im neuen OPS-Katalog als operativer Eingriff verschlüsselt, wenn die entsprechenden Bedingungen dafür erfüllt sind.

Seite 3 – **Vakuumversiegelung von Wunden**, 2. Absatz, 1. Zeile: Sie soll bei geschlossener Wundauflage mit Hilfe eines „gesteuerten“ Unterdrucksystems zu einem Abfluss des Exsudates

Am Ende dieses Absatzes ist beschrieben, dass alternativ zur konventionellen Wundbehandlung eingesetzt bzw. konsekutiv bei primärem Versagen anzuwenden ist: Dies sehe ich als VAC-Anwender mit über 10 Jahren Erfahrung anders. Die Vakuumversiegelung stellt in der Wundbehandlung die Spitze des Eisberges (Eisberg = Wundberg) dar. Vakuum versiegelt werden nur Wunden, die sich nicht durch herkömmliche Wundbehandlung therapieren lassen oder beispielsweise auch, um im Rahmen der Versorgung Polytraumatisierter oder Schwerverletzter nach dem Prinzip der aufgeschobenen Dringlichkeit das Wundgebiet für eine spätere plastische Deckung zu konditionieren.

Des Weiteren ist das Vakuumsystem ein symbiotischer Effekt in der Wundbehandlung, welches neben dem Auffang von Wundexsudat, granulationsanregend, durchblutungsverbessernd und wundheilungsfördernd wirkt, wobei diese Dinge alle nachgewiesen sind.

Seite 4 – **Indikationen der Vakuumversiegelung von Wunden**

Hier möchte ich ergänzen, dass gerade die ersten Indikationen in Deutschland durch Herrn Kollegen Fleischmann gestellt wurden, wobei meine Wenigkeit am Kreiskrankenhaus Köthen in Sachsen-Anhalt und jetzt Chefarzt der Klinik für Chirurgie in Querfurt und Herr Dr. Lindemann-Sperrfeld damals an der BG-Klinik Bergmannstrost in Halle, jetzt Leiter der Unfallchirurgie an der Universität Halle, die traumatologische Anwendung bei massiver Schwellung von Sprunggelenksbrüchen oder komplizierten Knochenbrüchen gegeben war, um geplante intramoduläre Osteosynthesen, die sich sonst verbieten würden, durchführen zu können, zum anderen zur Beherrschung von Logenkompressionssyndromen.

Zur Thematik **Komplikation und unerwünschte Wirkungen der Vakuumversiegelung von Wunden** ist festzustellen, dass die Anzahl von unerwünschten Nebenwirkungen eher gegen Null sind, wobei anfänglich unerwünschte Nebenwirkungen wie Undichtigkeiten nicht bemerkt wurden, Drucknekrosen durch den

Version 2, Stand: 11/2005

3

Stellungnahme Meißner (Fortsetzung)

Drainageableitungsschlauch, in der Unvollkommenheit der Methode in der Anfangszeit zu werten sind, jetzt durch das System der Firma KCI V.A.C. bei sachgerechter Anwendung der Vergangenheit angehören. Alle Komplikationen sind hier als Einzelfälle eigentlich ausschließlich auf nicht sachgemäßen Einsatz zurückzuführen:

a – vergessenes Stück Schwamm in der Wunde lässt auf die ungenügende Qualität der Operation zurückzuführen, wobei hier der Fehler beim Operateur liegt,

b – Blutung nach VAC-Entfernung. Hängt einfach damit zusammen, dass ein schwarzer Schwamm zu lange im Wundbereich verblieben ist und es damit zu Gewebseinspritzung gekommen ist, so dass es zu einer Blutung kam – ebenfalls Folge des Anwenders und nicht der Methode,

c – Schmerzen können vermieden werden durch die lokale Applikation von Lokalanästhetikum in den Schwamm (30 bis 45 Minuten vor VAC-Wechsel). Diese Methode hatte ich bereits vor fast zwei Jahren auf Kongressveranstaltungen erstmals publiziert und lässt den VAC-Wechsel zum einen schmerzfrei durchführen und zum anderen notwendige kleine chirurgische Eingriffe, wie Restnekrolysen oder Sekundärnähte, einzig durch die lokale Anästhesie schmerzfrei durchführen,

d – um bei Ulcera cruris oder ähnlichen oberflächlichen Wunden das Einwachsen von Gewebe in den Schwamm verhindern zu können, macht sich ein kürzerer Wechselintervall oder die Verwendung des weißen Schwammes notwendig.

Die hier als Komplikation genannten Einzelfallbeispiele können meiner Meinung nach damit nicht der sich vielfach bewehrten Op.-Methode zur Last gelegt werden, sondern sind lediglich als Defizite der Anwender zu bewerten. Bei sachgerechtem Einsatz gibt es zum einen eigentlich keine Komplikationen, keine Schmerzen und keine Probleme bei der VAC-Therapie.

Ich erlaube mir darauf hinzuweisen, dass Ihre Arbeit inklusive der Literaturrecherche sehr ausführlich war, die Literaturrecherche sich eigenartigerweise überwiegend auf den amerikanischen Raum bezieht und hier aus Deutschland eigentlich sehr wenig Kongressberichte, Einzelfallbeispiele oder Literaturangaben vorgegeben sind, wobei ich davon ausgehe, dass Herr Dr. Lindemann-Sperrfeld als Chefarzt der Unfallchirurgischen Klinik der Universitätsklinik Halle, mit Sicherheit eine große Anzahl von Publikationen und Vorträgen veröffentlicht hat. Einige Beispiele, die ich veröffentlicht habe, sowie die Hinweise auf entsprechende Kongresse würde ich in der Anlage beifügen.

Auch die von Ihnen dargestellten Ergebnisse haben meiner Meinung nach den Anschein, dass hier statistische Unzulänglichkeiten versucht worden aufzudecken und nicht die Hauptbotschaft der Vorteile der Vakuumversiegelung interpretiert worden ist. Das Problem der Vakuumversiegelung bei schlecht heilenden Wunden ist eine deutlich günstige Beeinflussung der Wundheilung. Dieses ist patho-physiologisch und an vielen Beispielen nachzuweisen. Auf Seite 29 der Version 1.0 ist im vorletzten Absatz auf lediglich drei Studien, die explizit ein primäres Zielkriterium benannt haben, hingewiesen. Es ist natürlich richtig, dass eine solche für den Patienten fruchtbringende Operationsmethode schwierig in Doppelblindstudien angewendet werden kann, da gerade am Beispiel des Dekubitalulkus oder des diabetischen Fußes bei Nichtanwendung einer VAC-Therapie die Gefahr der nicht optimalen Versorgung des nicht VAC-therapierten Patienten meiner Meinung nach nicht zu tolerieren ist. Die Milliman-Studie in den USA hat meiner Meinung nach auch im Jahre 2002 deutliche Kostenersparnisse der VAC-Therapie gezeigt, die zumindest eindeutig nachgewiesen sind. Entsprechende Studienergebnisse mit eindeutiger Kostenreduktion

Version 2, Stand: 11/2005

4

Stellungnahme Meißner (Fortsetzung)

liegen auch in Deutschland vor, wobei hier Herr Prof. Dr. Nord, Universität Konstanz, sicherlich einer der führenden Persönlichkeiten in Deutschland auf diesem Gebiet ist. Bezogen auf den Bericht von **Buttenschön 2001 (65)**, Seite 31 und 32, findet ich die Bemerkung der fragwürdigen klinischen Relevanz der Studie etwas deplatziert, da meiner Meinung nach eindeutige Kriterien für die VAC-Anwendung bestehen, die ich zum einen für das traumatologische Patientengut genannt habe und die zum anderen gerade in der septischen Chirurgie nicht nur wie von Wild aus Österreich beschrieben beim offenen Abdomen, sondern gerade im Wundmanagement heute nicht mehr wegdenkbar sind.

Die weiteren Studien von **Jeschke, Joseph, Moisis, Moues** sind natürlich durch Ihre sehr subtilen Recherchen kaum als relevant einzustufen und bringen daher eher ein schlechtes Licht für die VAC-Anwendung zum Vorschein.

Zu den **Ergebnissen und Therapiezielen** ist von Ihnen angemerkt worden, dass in keiner Studien ein Zielkriterium verblüdet erfasst ist, wobei ich hier nochmals darauf Bezug nehmen möchte, dass die Vakuumversiegelung eigentlich nur sehr selten (nur traumatologische Patienten, wie eingangs beschrieben) eine initial anzuwendende Therapiemethode ist, außer es geht um die Konditionierung von großflächigen Wunden vor plastisch-chirurgischer Versorgung beim Polytraumatisierten. Die Vakuumversiegelung ist, wie ich bereits mitgeteilt habe, im Wundmanagement als Spitze eines Eisberges anzusehen und hat ihren sicheren Platz im gesamten Wundmanagement, was den Patientenkomfort, die Wundheilungsrate, die Verhinderung von Majoramputationen und die Verhinderung von schweren septischen Komplikationen beinhaltet. Die Vakuumversiegelung hat ihren Platz gerade bei chronischen Ulcera cruris, insbesondere bei Dekubitalulcera und bei der Verlagerung der Grenzonen bei entsprechenden Minoramputationen nach distal. Die Reduktion der Mortalität, wie auf Seite 62 ersichtlich, ist durch die Vakuumversiegelung offensichtlich, die Verkürzung der Krankenhausliegezeiten ebenfalls. Der Patientenkomfort ist erheblich.

Bezogen auf die Seite 66 ist wichtig anzumerken, dass zum ersten ein vakuumversiegelter Patient für seine Umgebung als steril anzusehen ist, zum anderen die Zeitintervalle der Verbandswechsel von ein bis fünf Tagen gewählt werden und damit eine Verringerung des täglichen Zeitaufwandes darstellen, zum dritten die Beschwerden beim Patienten pro Verbandswechsel mit Schmerzen und unangenehmen Nebeneffekten werden deutlich verringert, da beim VAC-Wechsel entweder eine Lokalanästhesie oder eine systemische Schmerztherapie erfolgt. Aufgrund der längeren Zeitintervalle und die Lebensqualität, wie Schmerzsituation, Wundgeruch, Keimkontamination deutlich einen höheren Stellenwert erreicht.

Zusammenfassend hatten Sie auf Seite 68 geschrieben, dass sich uneinheitliche Ergebnisse finden, wobei ich mich nach Studium Ihrer Unterlagen dem anschließen kann, dies aber lediglich darauf beziehe, dass die von Ihnen beurteilten Studien meiner Meinung nach sehr unzureichend und schlecht durchgeführt waren.

Abschließend ist jedoch lobenswert in Ihrer **Zusammenfassung** Pkt. 6, Seite 69, festzustellen, dass sich die Vorteile zugunsten der Vakuumversiegelungstherapie in der Verkürzung der Heilzeit darstellen lassen, wobei hier natürlich aufgrund der relativ schlechten Studienlage eine schwierige Interpretation möglich ist. Die Vermeidung von

Stellungnahme Meißner (Fortsetzung)

Reamputationen oder Majoramputationen gerade bei Diabetes mellitus und beim diabetischen Fuß sind zwar in den Studien nicht ausreichend, aber in den mir bekannten Ergebnissen sicher interpretiert. Die Mortalität der Patienten bei offenem Abdomen und Peritonitis wird reduziert, wobei hier auch die Beschreibung und Berichte, wie Sie erwähnten, sehr unzureichend sind.

Nicht anfechtbar ist jedoch eindeutig die Verkürzung der Krankenhausverweildauer, wobei dies besonders auf das Dekubitalulkus und deren Behandlung hinzieht. Im Hinblick auf das Auftreten bzw. die Vermeidung von Komplikationen sind die Ergebnisse, wie Sie richtig formuliert haben, uneinheitlich. Es sollten allerdings hier weitere randomisierte Studien durchgeführt werden, die methodisch besser aufgearbeitet werden.

Erlauben Sie mir, am Ende noch aufgrund einiger Originalartikel die ich verfasst habe, auf gute Effekte der Vakuumversiegelung hinzuweisen: Erster VacuSeal-Tag in Köthen am 17. 5. 2000, wobei hier die Erfahrungen der ersten tausend Vakuumversiegelung dem interessierten Publikum vorgestellt werden konnten. Der Anhaltinische Therapeutentag im Jahre 2003 über das Diabetische Fußsyndrom, wo auch die positiven Effekte der Vakuumversiegelung genannt werden konnten und zwei Artikel in der Zeitschrift, die ebenfalls die Vakuumversiegelung an Fällen erläutern und positiv beleuchten.

Ich erlaube mir, abschließend darauf hinzuweisen, dass gerade an meiner Klinik die Vakuumversiegelung einen sehr großen Stellenwert im Wundmanagement darstellt und ich bereits vor über einem Jahr eine entsprechende Studie geplant habe, wobei hier eine größere Patientenzahl erfasst werden sollte und deshalb die Studie als retrospektive Analyse frühestens am Ende des nächsten Jahres fertig gestellt sein wird.

Ich bedanke mich für die Möglichkeit, hier Stellung beziehen zu können und hoffe auch darauf, dass der Stellenwert und die Einschätzung der Vakuumversiegelungstherapie im Interesse der Patienten als optimal betrachtet wird.

Stellungnahme Meißner (Fortsetzung)

Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.

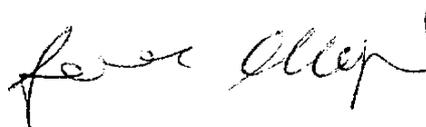
Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.

Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.

Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Merseburg, 20.12. 2005
Ort/Datum



Dr.med. G. Meißner
Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Stellungnahme Reusch



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:	
N04/03	Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur Vakuum-Versiegelungstherapie von Wunden.

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:	
1.	Dr. med. Michael Reusch Präsident des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen e.V.
2.	
3.	

Stellungnahme Reusch (Fortsetzung)



Kontakt für weitere Nachfragen:	
Institution:	Berufsverband der Deutschen Dermatologen Präsident Dr. Michael Reusch
Anschrift:	Tibarg 7-9, D-22459 Hamburg
Tel.-/Fax-Nr.:	Tel.: 040/580852 Fax : 040/580845
E-Mail-Adresse:	reusch-bvdd@t-online.de

1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht

2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):

Stellungnahme Reusch (Fortsetzung)



3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):

Die Vakuumtherapie (Vakuumversiegelung) ist ein innovatives Verfahren, das bei schweren akuten und chronischen Wunden zur Verbesserung der Wundheilung und zur Abwendung von Komplikationen eingesetzt wird. Bei zahlreichen Wunden hat sie sich zu einem unerläßlichen Standard in der Versorgung unserer Patienten entwickelt, so dass eine sektorenübergreifende Ausweitung der VAC-Leistungen auch im ambulanten Bereich als Regelleistung überfällig ist.

Vor diesem Hintergrund sehen wir es als verfehlt an, wenn das IQWiG die Frage nach der Nutzenbewertung der Vakuumtherapie darauf reduziert, eine Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien zu erzielen. Wir halten es sogar für unwissenschaftlich, wenn die Nutzenbewertung allein auf Erkenntnissen aus den Sonderfällen von RCTs mit selektierten Patienten beruht. Die vorgelegte Nutzenbewertung erscheint uns daher theorielastig und für die Versorgung unserer Patienten wenig hilfreich.

Die aus Gutachtensicht unzureichende Datenlage darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass das Verfahren der Vakuumtherapie in vielen Hundert Publikationen und jährlich an Zehntausenden Patienten erfolgreich eingesetzt worden ist und von praktisch allen Fachgesellschaften der operativen Fächer als Standard formuliert wurde. Es ist nicht akzeptabel, wenn das IQWiG aus der in der Tat schlechten Qualität vieler Studien auf eine schlechte Qualität und geringen Nutzen des Verfahrens schließt.

Im vorliegenden Gutachten findet sich kein Bezug auf die Versorgungssituation schlecht heilender Wunden in Deutschland. Auch die im Methodenpapier des IQWiG selbst auferlegte Methodik einer "Patienten-relevanten Nutzenbewertung" wird im vorliegenden Gutachten nicht praktiziert, Belege für die tatsächliche Relevanz der untersuchten Zielparameter fehlen.

Auch für die Zukunft wird es unrealistisch sein, für die vielen Indikationen und die Vielzahl heterogener Wundprobleme genügend Evidenz höchster Qualität zu erzielen – wenngleich dies sicherlich wünschenswert wäre.

Die bestehende Lücke zwischen derzeit bester Evidenz und der vom IQWiG geforderten maximalen Evidenz darf jedoch nicht zu Lasten der aktuellen Versorgung schwer kranker Patienten mit Wunden gehen.

Aus diesem Grund fordern wir seitens des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen das IQWiG auf, den im Vorbericht vom 23.11.2005 vertretenen Ansatz der Nutzenbewertung zu revidieren und das Gesamtaufkommen an Erkenntnissen zur Vakuumtherapie von Wunden in eine Neubewertung aufzunehmen.

Wie sicherlich andere Fachgesellschaften und Verbände sind auch wir gern bereit, das IQWiG bei der revidierten Nutzenbewertung der Vakuumtherapie mit praxisnahen Beiträgen zu unterstützen.

Stellungnahme Reusch (Fortsetzung)



Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Hamburg, 21.12.2005

Ort/Datum

Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Stellungnahme Schiffner/Rheinberger



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Gemeinsamer Bundesausschuss
Herrn Dr. Ekkehard von Pritzbuer
Postfach 17 63
53707 Siegburg

Gemeinsamer Bundesausschuss						
Abteilung I						
Eingang: 14. Dez. 2005						
Original	Dr. v. Pritzbuer					
Kopie						
Vorsitzender	GF	SIS-Recht	SIS-Methodik	P/O	Verw.	Abt. II

Dezernat 1
Nutzenbewertung (HTA) ärztlicher Leistungen
Dr. Roman Schiffner
Herbert-Lewin-Platz 2, Wegelystraße, 10623 Berlin
Postfach 12 02 64, 10592 Berlin

Tel.: 030 / 40 05 - 1111
Fax: 030 / 40 05 - 1190
www.kbv.de/hta

Dr.S. / Ge / AZ B 23
12. Dezember 2005

KBV-Kommentare zum Vorbericht VAC sowie zum Berichtsplan Brachytherapie

Sehr geehrter Herr Dr. von Pritzbuer,

wie telefonisch besprochen, dürfen wir Ihnen hiermit unsere Kommentare zu den o. g. Dokumenten des IQWiG übermitteln. Wir bitten Sie, diese zusammen mit möglichen Kommentaren der weiteren beteiligten Bänke an das IQWiG weiterzuleiten.

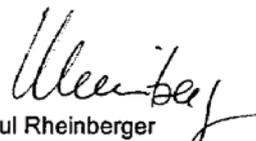
Vorbericht zur Vakuum-Versiegelungstherapie (VAC):

1. HTA-Berichte des G-BA aus dem Bereich des UA Ärztliche Behandlung enthalten stets auch in der Anlage die ausgefüllten Datenextraktionsbögen. Dadurch ist für den Leser schnell ein Überblick über die ausgewerteten Studien möglich. Diese Datenextraktionsbögen fehlen im Vorbericht. Wir bitten um entsprechende Ergänzung spätestens im Endbericht.
2. Es fehlt die Evidenzklassifizierung der Studien. Dies sollte zur Steigerung der Transparenz unbedingt berücksichtigt werden.
3. Wie von Herrn Prof. Sawicki in seinem interessanten Vortrag im Rahmen des Workshops „patientenrelevante Endpunkte und ihre Bedeutung in der Medizin“ in Berlin zur Nutzenbewertung von Therapieverfahren dargestellt, gehört hierzu auch die Beurteilung möglicher Schäden von neuen Therapieverfahren. Dieser Meinung können wir uns nur anschließen. Wir würden deshalb spätestens im Endbericht ein Kapitel „potenzielle Schäden der VAC“ wünschen, das die Nebenwirkungen kurz darstellt. Nur dann ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung effizient und differenziert möglich.
4. Aus dem Vorbericht geht nicht hervor, wer diesen erstellt hat und ob evt. Interessenskonflikte bei den Bearbeitern bzw. Autoren bestehen. Um hier als Auftraggeber Klarheit zu bekommen, sollten entsprechende Ausführungen bzw. Statements ergänzt werden. Dies ist nicht nur für den Auftraggeber von Bedeutung, sondern auch für die Öffentlichkeit. Es muss klar aufzeigbar sein, dass bei der Bearbeitung des Themas durch das IQWiG keine Interessenskollisionen aufgetreten sind.

Stellungnahme Schiffner/Rheinberger (Fortsetzung)

Mit freundlichen Grüßen
i. A.


Dr. Roman Schiffner


Dr. Paul Rheinberger

Stellungnahme Smith

Preliminary Report Evaluation Form

IQWiG Order/Project Designation with Order Number:

Commission N04-03: Vacuum-sealing therapy for wounds

Surname, First Name; Title and Role of Evaluator(s):

1. Adrienne P. S. Smith, MD, FACEP, Vice President KCI Medical Department

Contact for further questions:

Institution: Kinetic Concepts, Inc. (KCI)
Address: KCI Kinetic Concepts, Inc. (KCI), 8023 Vantage Drive,
San Antonio, Texas 78230, USA
Phone/Fax No.: +1 210-255-6640
E-Mail Address: Adrienne.Smith@kci1.com

1. The following original studies are missing from the preliminary report

Miller PR, Thompson JT, Faler BJ, Meredith JW, Chang MC. Late fascial closure in lieu of ventral hernia: the next step in open abdomen management. *The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care*. 2002;53(5):843-849.

Schwieen T, Gilbert J, Lang C. Pressure ulcer prevalence and the role of negative pressure wound therapy in home health quality outcomes. *Ostomy/Wound Management* 2005 Sep;51(9):47-60.

Sjogren J, Nilsson J, Gustafsson R, Malmsjo M, Ingemansson R. The impact of vacuum assisted closure on long-term survival after post-sternotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg*. 2005 Oct;80(4):1270-5.

Sjogren J, Gustafsson R, Nilsson J, Malmsjo M, Ingemansson R. Clinical outcome after poststernotomy mediastinitis: vacuum-assisted closure versus conventional treatment. *Annals of Thoracic Surgery*. 2005 Jun;79(6):2049-55.

2. The following assessments of original studies in the preliminary report are incorrect (including substantiation):

Please see attached comments below.

3. Comments regarding project methodology (in case of proposed changes, please include substantiation by stating the relevant scientific evidence):

Please see attached comments below.

Stellungnahme Smith (Fortsetzung)

Thank you for your thorough and extensive review of the Vacuum Assisted Closure® Therapy™ System (V.A.C.® Therapy™) as part of "Vacuum-Sealing Therapy for Wounds – Preliminary Report" [Commission N04-03] Version 1.0 (Status: November 23, 2005).

We appreciate the opportunity to respond to some of the statements in the Preliminary Report, and our comments below are organized by report section. We present first the translated statement from the report, followed by our indented response.

Section 1. Objectives of the Study (Page 1)

In Section 1, the Preliminary Report defines vacuum-sealing therapy as "closed therapy for wounds with wide-area drainage by means of a sponge with either external or internal drainage, where a system is used to create the negative pressure needed for drainage."

Within the definition of Vacuum-Sealing Therapy, there are two distinct types of therapy with different mechanisms of action and different clinical efficacies. Wound drainage or closed suction wound drainage can fall under this definition as can a topical negative pressure therapy, such as V.A.C.® Therapy™. V.A.C.® Therapy™ works on wounds that may or may not be draining. Evacuation of wound drainage is neither the primary nor the sole mechanism of action through which V.A.C.® Therapy™ presumably effects the changes necessary to help promote wound healing. There is no evidence that wound drainage produces any comparable effects. We would like to respectfully caution against viewing as equivalent the mechanisms of action and clinical results noted for a topical negative pressure system that is designed specifically to induce changes in tissue for promotion of wound healing (Saxena 2004) with the mechanisms of action and clinical results of devices designed for wound drainage. Negative pressure, cycling times, cycle mode (constant/ intermittent), interface material, pore size, and frequency and duration of therapy differ between these two therapies with significant effect on wound healing.

Section 4. Methodology (Pages 7-18)

We appreciate the extensive and well-thought-out literature review process described in this section. The inclusion of non-randomized studies with simultaneous parallel control groups in addition to the randomized controlled trials (RCTs) provides a more balanced picture of V.A.C.® Therapy™ than is available just from consideration of RCTs. We would like to suggest the following articles for consideration:

Miller PR, Thompson JT, Faler BJ, Meredith JW, Chang MC. Late fascial closure in lieu of ventral hernia: the next step in open abdomen management. *The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care.* 2002;53(5):843-849.

This retrospective study compares patients with open abdominal wounds treated either with a planned hernia (26 patients) or with vacuum assisted fascial closure (VAFC) (30 patients). VAFC enabled late fascial closure in open abdomen patients up to a month after initial laparotomy and these patients did not require abdominal wall reconstruction.

Schwien T, Gilbert J, Lang C. Pressure ulcer prevalence and the role of negative pressure wound therapy in home health quality outcomes. *Ostomy/Wound Management* 2005 Sep;51(9):47-60.

In this retrospective study data from 1.94 million OASIS start-of-care assessments in 2003 and 2004 were evaluated to estimate pressure ulcer prevalence and a retrospective matched group analysis compared patients using (n = 60) and not using (n = 2, 288) negative pressure wound therapy. In 2003, 6.9% and in 2004, 7% of patients had pressure ulcers at start of care. Of these, 23% were Stage III or Stage IV and 31% were "not healing." In the matched analysis group, it was found that compared to comparison group patients, those receiving negative pressure wound therapy experienced lower rates of hospitalization (35% versus 48%, P < .05), hospitalization due to wound problems (5% versus 14%, P < .01), and emergent care for wound problems (0% versus 8%, P = .01).

Stellungnahme Smith (Fortsetzung)

Sjogren J, Nilsson J, Gustafsson R, Malmsjo M, Ingemansson R. The impact of vacuum assisted closure on long-term survival after post-sternotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg.* 2005 Oct;80(4):1270-5.

In this retrospective study 46 patients were treated for mediastinitis, with vacuum-assisted closure but without additional tissue flaps, after isolated coronary bypass grafting between January 1999 and September 2004. During this period, 4,781 patients underwent isolated coronary bypass grafting without mediastinitis. The aim of this study was to compare the long-term survival after vacuum-assisted closure treated mediastinitis following coronary artery bypass grafting with that of patients without mediastinitis. This study suggests that patients with vacuum-assisted closure treated mediastinitis may have similar long-term survival as patients without mediastinitis after coronary artery bypass grafting.

Sjogren J, Gustafsson R, Nilsson J, Malmsjo M, Ingemansson R. Clinical outcome after poststernotomy mediastinitis: vacuum-assisted closure versus conventional treatment. *Annals of Thoracic Surgery.* 2005 Jun;79(6):2049-55.

The aim of this retrospective study was to compare the clinical outcome and survival in 101 patients undergoing vacuum-assisted closure therapy or conventional treatment for poststernotomy mediastinitis. The failure rate to first-line treatment with vacuum-assisted closure and conventional treatment were 0% and 37.5%, respectively ($p < 0.001$). Overall survival in the vacuum-assisted closure group was significantly better ($p < 0.05$) than in the conventional treatment group: 97% versus 84% (6 months), 93% versus 82% (1 year), and 83% versus 59% (5 years).

Section 4.3.2 Quality of the Study and the Publication (Page 14)

In this section the Preliminary Report states that, "Since a completely blind study design appeared as not realistically possible for the issues forming the basis of this report, the blind design of at least the main study objectives was a major quality criterion of the studies to be assessed."

The visible presence of the dressing, tubing, and pump, as well as the need to educate the patient about the appropriate use of the device system, preclude the ability to blind the patient or the clinician to the therapy. Moreover, the sponge/foam creates a typical patterned impression upon the wound bed, such that even removing the dressing and equipment from the room would not blind an experienced clinician when V.A.C.[®] Therapy™ is being used. Nonetheless, a process may be developed for blinding through an independent review of photographic evidence. An objective clinician makes a determination regarding the status of the wound (length, width, shape, color, percent tissue composition, wound contraction) with a subsequent analysis of concordance to the bedside measurements made by non-blinded clinicians.

Section 5.2.2 Study and Publication Quality

This section begins with the statement that, "Overall, the quality of the studies and reporting in all the relevant studies can be described as bad."

Granted, it is well recognized that the quality of studies and reporting, overall, in wound healing research is "bad." Regulatory agencies have suggested stringent criteria to determine efficacy, specifically 100% wound closure. Data analysis at a single point such as 100% closure does not provide detailed information about a single agent's individual contribution towards effectiveness when it is not typically used over the entire wound healing period. Moreover, sample sizes are usually set low because of the cost associated with the prolonged time period needed to reach the ultimate outcome, a healed wound. Given the complexity and heterogeneity of the patient population who typically develop large, complex acute wounds or common chronic wounds, independent researchers often find it difficult to fund

Stellungnahme Smith (Fortsetzung)

non-industry-sponsored studies at the level needed to meet typically required powering. Industry-sponsored research many times is initiated with smaller sample sizes (pilot studies) for investigation and delineation of the specificity surrounding best-practice, protocols, treatment regimes, indications, and population subgroup benefit. Consideration of surrogate endpoints, registries, and more stringent guidelines for registration, conduct and analysis of clinical research may assist with improvement in the overall quality of clinical wound care research.

As experience with V.A.C.[®] Therapy[™] continues to grow, the quality of the studies is maturing. Whereas early studies often discussed small numbers of patients, there are also a number of larger retrospective studies (some with comparative therapies) as well as larger case series. Because some of the early randomized controlled trials were small pilot studies, the sample size was too small to produce statistically significant results. As we discussed in our earlier communications with IQWiG, there are a number of larger ongoing randomized controlled trials that are nearing completion. With the current emphasis on evidence-based medicine, recent guidelines promoted by the International Committee for Medical Journal Editors (ICMJE) have produced greater clarity in the reporting of trials and should result in better quality trial designs, blinding processes, power analysis, and statistical interpretation. While we cannot speak to the quality of studies conducted and reported by independent clinicians, certainly our goal is to continue to improve our reporting of future clinical trials, especially the larger randomized controlled trials that should be completed in the next several years.

Section 5.2.3 Study and Publication Quality (Page 30-31)

We appreciate the detailed evaluation of the Armstrong and Lavery article that reports the findings of the first large V.A.C.[®] Therapy[™] randomized controlled trial. As mentioned on page 31, we did receive the inquiry requesting clarification regarding allocation concealment and premature discontinuation. A copy of our response is enclosed (**Attachment 1**).

In this letter of 16 December 2005 to Dr. Frank Peinemann, we discussed a protocol amendment that affected the primary endpoint of the diabetic foot amputation RCT reported in the article by Armstrong and Lavery. In the interest of trying to conform to US FDA guidance, the 19 July 2004 amendment to the protocol changed the primary aim of the study to complete wound closure by 100% epithelialization without drainage. As a result, complete wound closure by surgical means was therefore relegated to a secondary endpoint instead of a primary aim as previously positioned. This conforming change was made, even though wound closure by surgical means is one of the primary clinical goals of V.A.C.[®] Therapy[™]. Therefore, the authors evaluated the incidence of complete wound closure both including and excluding the incidence of closure by surgical means.

For the sake of clarity we would also like to discuss Reconciliation Statement No. 2 for NPWT (top of page 4 in the December 16th letter to Dr. Peinemann). In the letter we state that:

"Five (5) NPWT patients who did not achieve complete wound closure at ≤ 112 days had their final active study visit after Study Day 112. Specifically, these 5 patients had their final active study visit conducted on Study Days 113 (2) and 114 (3). Therefore, based on the exact count of patients who remained active yet had not reached the endpoint by Study Day 112, there were 5 cases."

We think it is important to note that the scheduling of final active study visits on Study Days 113 and 114 falls within the acceptable variation established within the protocol.

Drs. Armstrong and Lavery have submitted their own response to statements in Section 5.2.3 of Preliminary Report N04-03. They have shared with us a copy of their submission and we are attaching it here as well (**Attachment 2**).

Stellungnahme Smith (Fortsetzung)

These three documents (the 16 December 2005 letter to Dr. Peinemann, the evaluation submitted by Drs. Armstrong and Lavery, and our comments above) provide a comprehensive response to the concerns noted in Section 5.2.3.

Table 7. Study or Publication Quality of Randomized Studies (Page 40)

The preceding comments concerning Section 5.2.3 apply to the Table 7 entries for the Armstrong and Lavery 2005 RCT article.

Section 5.3.10 Reduction of Need to Change Dressings (Page 66)

The Preliminary Report states that, "In other reports, vacuum dressings were changed after intervals ranging from 48 hours to 7 days."

Early in use of V.A.C.[®] Therapy[™] clinicians tried various dressing change schedules. Seven days is not recommended because of the ingrowth of granulation tissue into the foam, which complicates the wound or the removal of the dressing. *V.A.C.[®] Therapy[™] Clinical Guidelines* (January 2005) recommend changing the dressing every 48 hours; however, if the wound is infected or has excessive exudates, the dressing should be changed more frequently. When used as a bolster for split-thickness skin grafts, *V.A.C.[®] Therapy[™] Clinical Guidelines* suggest changing the V.A.C.[®] Therapy[™] dressing in 3-5 days.

Section 6. SUMMARY (Pages 69-70)

In the Summary the Preliminary Report discusses four patient-relevant therapy endpoints for which there are indications of a benefit with V.A.C.[®] Therapy[™]. Our general comments are noted below each of the endpoints listed below:

"Shortening of the time to healing of the wound: these results are difficult to interpret, however due to study blinding which was either not carried out or not achieved." (page 69)

As discussed above, blinding in the Armstrong 2005 study was achieved by having a blinded independent evaluator review digital photographs of the wounds. In 2006 we plan to publish a follow-up study that includes an analysis of these blinded photographic data.

"Prevention of (re-)amputation in patients with diabetes mellitus and condition after partial foot amputation: this result from a randomised study [Armstrong 2005] . . . was not statistically significant ($p = 0.06$), cannot be properly interpreted due to uncertainties in the analysis of drop-outs." (page 69)

While limb salvage is a primary objective for the use of V.A.C.[®] Therapy[™] to treat lower extremity diabetic wounds, in the recently published RCT (Armstrong 2005) rate of re-amputation was a secondary endpoint. However, given the re-amputation rates in this RCT, a focused RCT to delineate the ability of V.A.C.[®] Therapy[™] to prevent re-amputation may be helpful to answer the question of re-amputation reduction.

"Reduction in mortality in patients with open abdomen and peritonitis: this result is derived from a non-randomized study with a small control group ($N = 5$) and inadequate description, which makes a clear interpretation impossible." (page 69)

The treatment goal for V.A.C.[®] Therapy[™] is to improve the rate of abdominal closure in which the in situ (innate) fascia and muscular structures are realigned in the wound center without the use of flaps or grafts, so that a safer and earlier, more protective, surgical closure is achieved. Larger case series or retrospective studies can be used to review mortality rates and those can be compared with historical controls to assess ability to reduce mortality. For example, the article by Miller and colleagues (2002) is a

Stellungnahme Smith (Fortsetzung)

retrospective study of patients with open abdominal wounds treated either with a planned hernia (26 patients) or with vacuum assisted fascial closure (VAFC) (30 patients). Mortality rates between the groups (Hernia, 17%; VAFC, 14%) were similar. Moreover, VAFC enabled late fascial closure in open abdomen patients up to a month after initial laparotomy and these patients did not require future abdominal wall reconstruction (thus reducing risk to the patients and cost to healthcare providers).

"Shortening of hospital stay: as this therapy criterion was only described in non-randomised studies, in which in addition there was no study blinding, no proper interpretation can be done." (pages 69-70)

Quality of life data in association with VAC07 is currently being analyzed for publication. We agree that quality of life assessment, which includes length of hospital stay, should be included in all large RCT studies and that more studies need to be done in this area to answer the many questions related to the best use of V.A.C.[®] Therapy[™].

Thank you again for your extensive review of Vacuum-sealing Therapy for Wounds and of V.A.C.[®] Therapy[™]. Paper copies of this evaluation, attachments, and all referenced literature will be sent to IQWiG via International Federal-Express. Please feel free to contact me by e-mail (Adrienne.smith@kci1.com) or by phone (210-255-6640), if you have additional questions.

Adrienne P. S. Smith, MD, FACEP
Vice President
KCI Medical Department

Attachments (2)

References:

- Armstrong D, Lavery L. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005-Nov 12;366:1704-10.
- Miller PR, Thompson JT, Faler BJ, Meredith JW, Chang MC. Late fascial closure in lieu of ventral hernia: the next step in open abdomen management. *The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care*. 2002;53(5):843-849.
- Saxena V, Hwang C-W, Huang S, Eichbaum Q, Ingber D, Orgill DP. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2004 Oct;114(5): 1086-1096.
- Schwieb T, Gilbert J, Lang C. Pressure ulcer prevalence and the role of negative pressure wound therapy in home health quality outcomes. *Ostomy/Wound Management* 2005 Sep;51(9):47-60.
- Sjogren J, Nilsson J, Gustafsson R, Malmsjo M, Ingemansson R. The impact of vacuum assisted closure on long-term survival after post-sternotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg*. 2005 Oct;80(4):1270-5.
- Sjogren J, Gustafsson R, Nilsson J, Malmsjo M, Ingemansson R. Clinical outcome after poststernotomy mediastinitis: vacuum-assisted closure versus conventional treatment. *Annals of Thoracic Surgery*. 2005 Jun;79(6):2049-55.
- V.A.C.[®] Therapy[™] Clinical Guidelines: A Reference Source for Clinicians*. San Antonio, TX: Kinetic Concepts Inc, January 2005.

Stellungnahme Smith (Fortsetzung)

Substantial comments that comply with the form and are submitted in a timely manner will be taken into account. Using the following checklist you can verify whether your comments have fulfilled the formal criteria. In addition, please observe the instructions contained in the "Instructions for the Submission of Evaluations."

- The evaluation comprises a maximum of **6 DIN A4 pages**.
- Original publications (full text)** are included with all quotations.
- The evaluation form is completely filled out and signed **by all evaluators**.
- The **form for stating potential conflicts of interest** has been individually **filled out** and submitted **by all evaluators**.
(Note: This also applies to evaluations from institutions/companies)

I/we understand that all evaluations may be made public in the internet. I/we expressly approve of such publication with my/our signature(s).

20 Dec 05
KCI/San Antonio TX
Place/Date


Signature 1

Signature 2

Signature 3

Thank you very much for your comments.

Stellungnahme Spraul



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:
Vakuumversiegelung von Wunden
Vorbericht, N04-03

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:
1. Spraul, Maximilian; Prof. Dr. med. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß der Deutschen Diabetes Gesellschaft
2.

Kontakt für weitere Nachfragen:
Institution: Mathias-Spital und Jakobi-Krankenhaus; Medizinische Klinik III
Anschrift: Hörstkamp 12; 48431 Rheine
Tel./Fax-Nr.: 05971-46411 Fax 4231695
E-Mail-Adresse: M. Spraul@Mathias-Spital.de

Version 2, Stand: 11/2005

1

Stellungnahme Spraul (Fortsetzung)



2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (Inkl. Begründung):

Im Vorbericht des IQWiG „Vakuumversiegelungstherapie von Wunden“ werden neben anderen Indikationen auch Studien zur Wirksamkeit dieser Therapie beim diabetischen Fußsyndrom bewertet.

Die Vakuumversiegelung bei der Behandlung von Wunden beim diabetischen Fußsyndrom ist eine seit vielen Jahren klinisch angewandte Therapie. Im Gegensatz zur breiten klinischen Anwendung gab es bis vor kurzem kaum kontrollierte Studien zu dieser Indikation. Ich verweise hierzu auch auf die entsprechende Bewertung dieser Therapie in der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft zu Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. Morbach S., Müller E., Reike H., Risse A., Spraul M. Diabetes und Stoffwechsel 2004;13;Suppl.2:9-30. Volltext anbei).

Auch in dem Vorbericht des IQWiG finden sich zur Indikation diabetischer Fußwunden nur eine randomisierte (18), die aber nur 6 ausgewertete Patienten beinhaltet, sowie 3 nicht-randomisierte Studien (17,76,77 Literaturstellen entsprechend Vorbericht des IQWiG).

In der Lancetausgabe vom 14.11.2005 ist nun eine große randomisierte Studie zu diabetischen Fußwunden (39) erschienen. Diese Studie hebt sich von den anderen randomisierten Studien ab. Die Fallzahl ist mit 162 eingeschlossenen Patienten so hoch wie alle restlichen 6 randomisierten Studien des Vorberichtes zusammen. Es wurden nur Patienten mit Diabetes mellitus und Wunden nach partieller Fußamputation untersucht.

In dieser Studie wird berichtet, dass sich unter Vakuumtherapie eine signifikant größere Zahl an abgeheilten Wunden (43 vs 33, $p=0,04$), eine signifikant schnellere Abheilung der Wunden ($p=0,005$) und eine deutliche aber nicht-signifikante ($p=0,06$) Verringerung der Reamputationsrate fand.

In der Studienkritik des Vorberichtes werden folgende Kritikpunkte hervorgehoben. Es wird kritisiert, dass die Verblindung für das primäre Studienziel (Anteil von Patienten mit komplettem Wundverschluss) nicht eindeutig durchgeführt worden sei. Die Erreichung einer geblindeten Auswertung der Wund-Fotographien durch einen dritten Untersucher ist schwierig, da das Granulationsgewebe bei Vakuumtherapie einen typischen körnigen Aspekt aufweist, der auch bei Fremdbefundung auffällt. Dieser Punkt wird von den Autoren ausführlich diskutiert. Entscheidend ist für das primäre Studienziel die komplette Wundheilung. Dies ist anhand der Fotodokumentation eindeutig zu bewerten, wobei dies auch nachträglich durch Dritte überprüft werden könnte, so dass die Kritik des IQWiG-Vorberichtes nicht begründet ist.

Das primäre Studienziel war die komplette Wundheilung. Ein wesentlicher Kritikpunkt in dem Vorbericht ist, dass dieses Studienziel nicht erreicht wird, wobei dies im Gegensatz zu der Publikation steht. Im Vorbericht werden sekundäre chirurgische Eingriffe, die zur kompletten Wundabheilung führen, herausgerechnet. Es wird somit von den Verfassern des Vorberichtes konstatiert, dass nur die komplette Abheilung ohne sekundäre chirurgische Maßnahmen das primäre Studienziel gewesen sei. Dies lässt sich sicherlich klären anhand der Registrierung der Studie. Dies zu überprüfen war mir in der Kürze der Zeit nicht möglich. Klinische Tatsache ist aber, dass gerade die Förderung der Granulation mit dem Ziel

Stellungnahme Spraul (Fortsetzung)



möglichst rasch einen kompletten Wundschluss zu erreichen das Therapieziel bei der Behandlung diabetischer Fußläsionen ist. Es ist dabei völlig sekundär ob zwischenzeitlich neben dem chirurgischen Debridement auch noch eine Deckung mit Spalthaut oder sonstige sekundäre chirurgische Eingriffe vorgenommen werden. In der Studie wird daher auch völlig zu Recht diese Maßnahmen in die Entscheidung der behandelnden Ärzte gelegt und andererseits in der Studie offen gelegt. Tatsache ist, dass das primäre klinische Therapieziel jedes Wundtherapeuten, nämlich eine signifikant größere Zahl geschlossener Wunden zu erreichen, erzielt wurde.

Das klinisch wesentliche sekundäre Studienziel, die Erreichung einer signifikant rascheren Aheilung der Wunden, wird in der Bewertung der Studie durch das IQWiG auf Seite 30-31 nicht erwähnt.

Die Reduktion der Amputationen mit 3% vs 11% und mit 0% vs 6% für Amputationen oberhalb des Sprunggelenkes ist nicht signifikant mit jeweils $p=0,06$, aber im Gegensatz zu vielen anderen signifikanten Ergebnissen in anderen Studien von erheblicher klinischer Relevanz. Die Autoren diskutieren dieses Ergebnis und fordern hierzu weitere Studien. Da die Amputationsrate nur ein sekundäres Studienziel war, war die Studiengröße hierfür nicht ausgelegt. Um so erstaunlicherweise ist dieses klinisch relevante Ergebnis mit gerade nicht erreichter Signifikanz.

Des weiteren haben die Berichterstatter Zweifel an der korrekten Durchführung der ITT-Auswertung. Für diese Überprüfung haben sie weitere Informationen bei den Autoren angefordert, die nicht im Vorbericht erwähnt werden, so dass mir eine Stellungnahme hierzu nicht möglich ist.

Die Bewertung der Studie auf Seite 40 des Vorberichtes als mit groben Mängeln behaftet lässt sich für mich aus obigen Gründen nicht nachvollziehen und dürfte erst nach Vorliegen der Antworten der Autoren sicher zu bewerten sein.

Zusammenfassend ist die Abwertung die Lancet-Studie von Armstrong (39) als mit groben Mängeln behaftet zumindest voreilig. Die Klärung einzelner Punkte durch die Stellungnahme der Autoren bleibt abzuwarten.

Die Wundbehandlung beim diabetischen Fußsyndrom zeichnet sich im allgemeinen dadurch aus, dass es kaum kontrollierte Studien für diesen Bereich gibt. Dies liegt insbesondere an der Mannigfaltigkeit der Genese (Neuropathie, Angiopathie, Infektionen, Druckbelastung, etc.) des diabetischen Fußsyndroms und der extrem unterschiedliche Art und Ausmaß der Wunden Auch die Studie von Armstrong (39) beinhaltet nur die Behandlung von Amputationswunden im transmetatarsalen Bereich beim neuropathischen, nicht-ischämischen, nicht-infizierten diabetischen Fußsyndrom. Hiermit werden grob geschätzt ca. 2% der diabetischen Wunden abgedeckt. Dennoch ist diese Studie von erheblichem klinischen Wert, da für die sonstig verwendeten Wundaufgaben nahezu keine Evidenz vorhanden ist (siehe Evidenzbasierte Leitlinie der DDG) und es sich hier um schwerwiegendere, schwierig zu behandelnde Wunden beim diabetischen Fußsyndrom handelt.

Stellungnahme Spraul (Fortsetzung)



Die Beurteilung eines sinnvollen Einsatzes der aufwendigen und teuren Wundbehandlung durch Vakuumtherapie bei der Vielfältigkeit diabetischer Fußwunden kann daher nur zu einem geringen Teil durch kontrollierte Studien generiert werden. Vielmehr ist zu fordern, dass diese im klinischen Alltag bewährte Therapie, die durchaus auch bei nicht sachgerechter Anwendung Nebenwirkungen haben kann, spezialisierten und zertifizierten Diabetes-Fußbehandlungseinrichtungen vorbehalten bleiben sollte, um eine sachgerechte Anwendung unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zu gewährleisten.

Es wäre aus diesen Gründen auch förderlich für die Qualität der Berichte des IQWiG wenn die klinische Expertise betroffener Fachverbände aktiv eingebunden würde. Die DDG wurde nicht informiert und der Verweis auf die home-page des IQWiG ist nicht besonderes hilfreich, insbesondere wenn die im Berichtsplan genannten Zeiten nicht eingehalten werden, wie in diesem Fall.

Ich versichere, dass ich diese Stellungnahme selbständig abgefasst habe. Ich gebe diese Stellungnahme auch im Namen der Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß der DDG und der Deutschen Diabetes Gesellschaft ab, deren Vorstände über diese Stellungnahme unterrichtet wurden. Die Darlegung aller potentieller Interessenskonflikte meinerseits liegt bei.

Stellungnahme Spraul (Fortsetzung)



Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

20.12.05
Ort/Datum

[Handwritten Signature]
Unterschrift 1

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Stellungnahme Steinau

20/12 2005 17:02 FAX +492343026379

BBBO PROF STEINAU

001

BG-Kliniken Bergmannsheil • Universitätsklinik • Postfach 10 02 50 • 44702 Bochum
Univ.-Prof. Dr. med. H.U. Steinau • Klinik für plastische Chirurgie u. Schwerbrandverletzte
Handchirurgiezentrum – Operatives Referenzzentrum für Gliedmaßenamputationen –



Berufsgenossenschaftliche
Kliniken
Bergmannsheil
Universitätsklinik



Klinik für Plastische Chirurgie
und Schwerbrandverletzte
Handchirurgie-Zentrum
Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. H.U. Steinau

Telefon: 0234/302-6841/4348
Telefax: 0234/302-8379

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum

Herrn
Professor Dr. med. Peter T. Sawicki
Institut für Qualität
und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Vorab per Fax: 0221 – 3568 5802

20.12.2005we

Sehr geehrter Herr Kollege Sawicki,

in Anlage übersende ich Ihnen eine Stellungnahme aus klinischer Sicht zur Problematik der Vakuumversiegelung.

Sie ersehen daraus, dass ich durchaus kritisch der Anwendung gegenüberstehe, gleichwohl gibt es fraglos Indikationen, bei denen die Vakuumtherapie für Problemwunden eine erhebliche Therapieverbesserung bedeutet.

Mit freundlichen Grüßen

Univ.- Professor Dr. H.U. Steinau

Stellungnahme Steinau (Fortsetzung)

20/12 2005 17:04 FAX +492343026379

BEBO PROF STEINAU

002

Die von Ihnen aufgeführte Methodologie und Bewertung zeigt das Dilemma klinischer Studien bei innovativen Therapieansätzen:

Die von Ihnen aufgeführte Methodologie und Bewertung zeigt das Dilemma klinischer Studien bei innovativen Therapieansätzen:

1. Wenn auf der einen Seite die Verminderung von Amputationen und Mortalität sowie die Verringerung von Schmerzen beim Verbandswechsel als Zielgrößen angegeben werden, bleibt völlig unklar, wie diese Parameter in einer klinischen Studie nach Randomschema eingeteilt eine Ethikkommission passieren soll. Beispielhaft sei die Schmerzentwicklung genannt. Wenn durch die Vakuumversiegelung nur noch in 4 – 5tägigen Abständen der Verband gewechselt werden muss, resultiert zwangsläufig eine Verringerung der Schmerzbelastung der Patienten und eine Reduktion der Schmerzmittelgabe. Lässt sich dann ein alternatives Verfahren rechtfertigen? Noch gravierender ist die Situation bei Amputationsindikationen!
2. In 4.5 wird von Ihnen der Parameter "Wundflächenreduktion" oder "Wundvolumenreduktion" sowie die "Take rate" nach Hauttransplantation als fragwürdig valide bezeichnet. Bei der Behandlung von ausgedehnten und auch chronischen Wunden sind diese Parameter fraglos als valide zu bezeichnen, vorausgesetzt man wählt eine Methodik, die mit standardisierten Serienfotografien eine Fotoplanimetrie einschliesst, bei der über eine Software die verhellten Flächen exakt definiert werden. Gleiches gilt für die Transplantation von als Netz aufgearbeiteter Spalthaut, die ebenfalls objektiv dargestellt werden kann.
3. In 4.4.5 geben Sie die für eine wissenschaftliche Auswertung bedeutenden Subgruppen nicht an: Hier wären u.a. als wesentliche Parameter eine Vorbestrahlung des Defektgebietes, der Ernährungszustand des Patienten, Diabetes, Fettsucht, Gefässerkrankungen, zu nennen. Darüber hinaus fehlt ein Hinweis auf die Entscheidungskompetenz, wer über das Therapieverfahren entscheidet und ob diese Einzelperson oder das Team das gesamte Spektrum der Wiederherstellungsoperationen und der konservativen Methoden beherrscht.
4. Die eingänglich zitierte Wundsekretion mit Hautreizung gesunder Umgebung stellt fraglos keine Komplikation dar, vielmehr ist ein Vorteil der Vakuumverschlussmethode darin zu sehen, dass insbesondere bei sezernierenden Fistelbildungen das Sekret bei Abdichtung der Wunde abgesaugt und damit die Wahrscheinlichkeit der Hautreizung deutlich reduziert wird. Dass die Problematik von enterokutanen Fisteln, bei denen Pankreas- und Gallensaft austritt, nicht vollständig gelöst werden kann und es gelegentlich noch zu Austritt des Sekretes mit Hautreizung kommt, muss nicht betont werden. Insgesamt resultiert jedoch eine deutliche Therapieverbesserung bei ausgedehnten Wunden im Abdominalbereich.
5. Die in einigen zitierten Studien angegebene Reduktion der chirurgischen Wundsäuberung entspricht nicht den Tatsachen, vielmehr ist das System der Vakuumversiegelung erst nach einem sorgfältigen Debridement mit Entfernung allen abgestorbenen Gewebes sinnvoll.

Stellungnahme Steinau (Fortsetzung)

20/12 2005 17:05 FAX +492343026379

BHBO PROF STEINAU

003

Zusammenfassend korreliert die vorliegende unzureichende Datenlage nicht mit den guten Ergebnissen im klinischen Alltag. Insbesondere bei polymorbiden Patienten mit ausgedehnten Weichgewebsdefekten nach Fasziiitis, Bestrahlungsschäden, infizierten knöchernen Höhlenbildungen oder Ulzerationen bei Durchblutungsstörungen, bietet die Vakuumversiegelung eine deutliche Verbesserung der Wundbehandlung. Wer die zeitraubenden täglichen Grosseverbände bei sezernierenden Wunden erlebt hat, kann die Vorteile des mehrtägigen Wundverschlusses einschätzen.

Insbesondere bei therapieresistenten Bestrahlungsflächen gelingt die Züchtung eines transplantatfähigen Wundgrundes.

Für eine evidenzbasierte Evaluation der Vakuumversiegelung kann endgültig nur eine mehrjährige, kostenintensive Multicenterstudie dienen, da die hohe Variabilität und Kombination von Nebenerkrankungen bei infektbedingten Grosswunden und komplizierten chronischen Wunden sonst valide Daten verhindert. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Ihrer sorgfältigen Analyse bisher keine evidenzbasierten Ergebnisse findet.

Gleichwohl wäre es zu begrüßen, wenn die im klinischen Alltag bewährte Vakuumtherapie eine Option für polymorbide Patienten und spezielle Wundkonditionen bleibt.

Stellungnahme Steinau (Fortsetzung)

Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal 6 DIN A4-Seiten.

Für alle Zitate sind Originalpublikationen (Volltext) beigelegt. *entfällt*

Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und von allen Stellungnehmenden unterschrieben.

Das Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt für alle Stellungnehmenden einzeln ausgefüllt vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Bochum 19.12.05
Ort/Datum

Prof. Dr. med. Hans Ulrich Steinau
Unterschrift 1

Prof. Dr. med. Hans Ulrich Steinau
Facharzt für Chirurgie - Plastische Chirurgie
- Handchirurgie -
Berufsgenossenschaftliche Kliniken
Bergmannsheil - Universitätsklinik
Blüde-de-la-Camp-Platz 1, Tel. 0234-3026641-3
44789 Bochum

Unterschrift 2

Unterschrift 3

Stellungnahme Storck

Städtisches Klinikum Karlsruhe
Gemeinnützige Gesellschaft mbH

Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität Freiburg



Städt. Klinikum, Postfach 6280, 76042 Karlsruhe
Chirurgische Klinik

An das
Institut für Qualität
Und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen

Abteilung
Gefäßchirurgie
Direktor
Prof. Dr. M. Storck

Unser Zeichen, unsere Nachricht

Telefon, Station
(07 21) 9 74 - 2301

Datum: 20.12.2005

Vakuumversiegelungstherapie von Wunden /Vorbericht N04-03

- Stellungnahme des Wundverbundes Südwest -

Sehr geehrte Damen und Herren!

Hiermit nehme ich in meiner Funktion als eines der Gründungsmitglieder und Sprecher des Wundverbundes Südwest Stellung zu dem Vorbericht bezüglich der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden.

Es ist zutreffend, dass im Gegensatz zur stationären Therapie die ambulante VAC-Therapie bisher aufgrund der fehlenden Kostenerstattung seitens der zuständigen Krankenversicherer nicht durchgeführt werden kann, obwohl dies medizinisch möglich und volkswirtschaftlich betrachtet ökonomisch vorteilhaft wäre. Die VAC-Therapie ist bereits seit vielen Jahren fester Bestandteil der klinischen Routine verschiedener operativer Disziplinen nicht nur in spezialisierten Zentren der Maximalversorgung, sondern auch in den meisten Kliniken der Schwerpunkt- sowie Grund- und Regelversorgung.

Der rein wissenschaftlichen Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse wird grundsätzlich zugestimmt, aus klinischer Sicht bleiben noch Fragen offen. So ist es beispielsweise rein methodologisch als unmöglich anzusehen, eine verblindete Studie unter Verwendung der VAC-Therapie durchzuführen. Speziell im Bereich sogenannter „angiogener“ Wunden sind prospektiv-randomisierte Studien noch durchzuführen, hierzu zählt der volkswirtschaftlich bedeutende Komplex des venösen sowie gemischt arteriell-venösen Ulcus cruris, des diabetischen Fußsyndroms sowie aller Formen der



Städt. Klinikum Karlsruhe gGmbH
Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe

Sie erreichen uns mit S1, S11 und Tram 3
Haltestellen: Moltkestraße und Kußmaulstraße

Aufsichtsratsvorsitzender: Bürgermeister Ullrich Eidenmüller
Geschäftsführer: Prof. Dr. Dieter Daub

Dipl.-Volkswirt Peter Schäfer
Registriergericht Karlsruhe, HRB 6805
Sparkasse Karlsruhe BLZ 660 501 01
9 001 801



Kon **Karlsruhe**

Stellungnahme Storck (Fortsetzung)

Meshgraft-Deckung diverser Defekte nach vorausgegangenen Operationen. Demgegenüber hat die VAC-Therapie in die klinische Routine längst Einzug gefunden, was sich seit 2005 für den stationären Bereich auch durch die Möglichkeit einer speziellen Prozeduren-Codierung mit Einfluß auf das DRG-Grouping niederschlägt.

Es ist daher unverständlich, wieso die vom Gesetzgeber also ausdrücklich in Deutschland als Prozedur verschlüsselbare angesehene Leistung im ambulanten Sektor plötzlich aufgrund fehlender „Evidenz“ nicht erstattungsfähig sein sollte bzw. als noch nicht klinisch ausgereift eingestuft werden soll.

Nach meiner persönlichen Erfahrung während meiner früheren Tätigkeit als Chefarzt einer Leipziger Schwerpunkt-Klinik und ehemaliger Mit-Initiator des Wundverbundes Mitteleuropa ist es sehr wohl möglich, im Einzelfall die Genehmigung einer Krankenkasse zur Überleitung von der stationären in die ambulante Phase einer VAC-Therapie (beispielsweise bei einem diabetischen Fußsyndrom) zu erhalten. Dies hängt allerdings vom sog. „good will“ eines einzelnen Abteilungs-Sachbearbeiters einer KV sowie von der einzelnen Krankenkasse ab. Dieser Zustand ist im Prinzip nicht tragbar und wird teilweise auch auf dem Rücken der betroffenen Patienten ausgetragen, denen eine längere Hospitalisierungsphase zugemutet bzw. eine effektive ambulante Therapie untersagt wird. Auch für die VAC-Therapie sollte im Zeitalter des ambulanten Operierens gelten: ambulant vor stationär.

Es wäre sicherlich empfehlenswert, eine prospektive Fallsammlung derartiger übergeleiteter Patienten bei klar definierter Indikation im Sinne eines flächendeckenden Registries zu etablieren um weitere Informationen (Versorgungsforschung) zu erhalten und sinnvolle Kalkulationen durchführen zu können.

Der Wundverbund Südwest hat sich u.a. zur Aufgabe gemacht, einen flächendeckenden Informationsaustausch zwischen Experten verschiedener Fachdisziplinen zu fördern und kann ein derartiges Registry z.B. für Baden-Württemberg organisieren. Auch der von uns organisierte, unter der Schirmherrschaft mehrerer Fachgesellschaften geplante nationale „Intercity“- Kongress im März 2006 behandelt dieses Thema schwerpunktmäßig.

Ein solches Vorgehen würde auch den anderweitig in der Medizin praktizierten Formen der Therapiemodernisierung entsprechen. Die alleinige Argumentation auf der Basis unzureichender prospektiv-randomisierter Studien, von denen nur eine höchsten Qualitätsansprüchen genügt, kann zum heutigen Zeitpunkt der Erkenntnis (auch bezüglich der volkswirtschaftlichen Aspekte einer Steigerung der ambulanten Therapie z.B. beim diabetischen Fußsyndrom) nicht ausreichend sein.

Ich stehe gerne für persönliche Rückfragen zur Verfügung. Eine wirtschaftliche Verflechtung mit der Firma KCI besteht nicht.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. M. Storck
Direktor der Abteilung Gefäßchirurgie

Stellungnahme Sunder-Pläßmann (Fortsetzung)

Sunder-Pläßmann-Anmerkungen-VAC-2005-12-08
Sehr geehrte Damen und Herren,

ich kann mich der Bewertung von Herrn Dietz anschließen, sofern in dem Vorbericht noch ein Sachverhalt geklärt wird:

Die Ergebnisse zu allen unter Kap. 4.1.3 aufgeführten Zielgrößen (S.7 ff.) sind im Ergebnisteil dargestellt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse zwei weiterer Zielgrößen (Kap. 5.3.2 und 5.3.3) aufgenommen, wobei der Verweis, warum diese Zielgrößen zusätzlich erfasst wurden, unklar bleibt (s. S. 54, erster Satz des Kap. 5.3.2). Für die eine Zielgröße "Veränderung von Wundfläche oder -volumen" wurde in der durchgeführten Meta-Analyse ein Nutzen festgestellt, der jedoch in der Zusammenfassung nicht erwähnt wird.

Eine Präzisierung vor der Veröffentlichung halte ich für sinnvoll.

Mit freundlichen Grüßen

Dirk Sunder Pläßmann

Stellungnahme Wetzel-Roth

Von: Info [info@wetzel-roth.de]
Gesendet: Mittwoch, 21. Dezember 2005 22:43
An: 'n04-03@iqwig.de'
Cc: 'arno.krian@ejk.de'; 'JCremer@kielheart.uni-kiel.de'
Betreff: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie zum IQWIG Vorbericht zur Vakuumtherapie

Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWIG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

N04/03 Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1.

**Dr. Walter Wetzel – Roth, Facharzt für Chirurgie, Thorax-Kardiovaskularchirurgie,
für die Deutsche Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie**

Kontakt für weitere Nachfragen:

Institution:

Deutsche Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie,

Präsident Prof. Dr. Arno Krian

Generalsekretär Prof. Dr. J. Cremer

Anschrift:

Langenbeck- Virchow-Haus,

Stellungnahme Wetzel-Roth (Fortsetzung)

Lorem ipsum dolor sit

Seite 2 von 7

Luisenstr. 58/59,

10117 Berlin

Tel./Fax-Nr.:

E-Mail-Adresse: 'arno.krian@ejk.de' 'JCremer@kielheart.uni-kiel.de' 'info@wetz-rot.de'

1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht

Sjögren J., Gustafsson R., Nilsson J., Malmjö M., Ingemansson R., Clinical Outcome after poststernotomy Mediastinitis: Vacuum-Assisted Closure versus Conventional Therapy, Ann Thorac Surg 2005; 79: 2049-55.

2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):

Die Stellungnahme erfüllt die formalen Kriterien eines Bewertungsverfahrens analog einer Metaanalyse und beurteilt Studien, und deren Ergebnisse.
Dabei wurde eine für diese Art der Bewertung typische Vorgehensweise gewählt, eine Literaturrecherche in den gängigen Publikationsdatenbanken, in denen „currently listed journals“ und deren Artikel erfasst werden. Diese wissenschaftlichen Journale lassen Publikationen erst nach einem peer-reviewed Verfahren zu. D.h. es handelt sich um Publikationen, die vor ihrer Veröffentlichung schon nach wissenschaftlichen Kriterien überprüft worden sind.
Diese Publikationen wurden jetzt erneut nach verschiedenen Kriterien untersucht und z.T. aufwändig geprüft, z.T. wurden die Ergebnisse nachgerechnet.
Zur endgültigen Stellungnahme wurden ausschließlich vergleichende Untersuchungen akzeptiert.
Die geprüften Studien wurden auf verschiedene Endpunkte und Zielkriterien untersucht und entsprechend kritisch gewürdigt.
Zur Bewertung wurden weitere als bedeutsam erachtete 84 Veröffentlichungen, zu denen auch HTA-Berichte u.ä.gehören, herangezogen.

Formal erscheint die resultierende vorläufige Stellungnahme des IQWiG in sich konsistent.
Jetzt wird dieser Vorbericht (Erstellungsdatum 23.11.2005) auf der homepage (!) des IQWiG am 1.12.2005 veröffentlicht.
Gleichzeitig wird durch das IQWiG „Frist“ zur Kommentierung dieses Vorberichts für den 21.12.2005 aufgestellt. Vom Zeitpunkt des Erscheinens auf der homepage bis zum 21.12. verbleibt

23.12.2005

Stellungnahme Wetzel-Roth (Fortsetzung)

Lorem ipsum dolor sit

Seite 3 von 7

somit ein Zeitraum von lediglich 3 Wochen - in Widerspruch zur selbstgewählten Verfahrensordnung, die eine Frist von 4 Wochen vorsieht.
Der Zeitraum von drei Wochen ist für eine exakte Überprüfung der Aussagen des IQWIG inadäquat und unzureichend.
Trotz des Zeitdrucks soll dennoch eine Würdigung des IQWIG-Gutachtens erfolgen.

Die wesentlichen Kritikpunkte sind:

- der genaue Auftrag durch den Auftraggeber für das Gutachten wird nicht veröffentlicht (Intransparenz)
- die Veröffentlichungsmodalitäten des IQWIG sind nicht augenfällig (man muß sie gezielt suchen)
- die wissenschaftlichen Fachgesellschaften, auch die AWMF wurden nicht um eine Stellungnahme gebeten
- die klinische Relevanz der IQWIG-Stellungnahme erscheint mehr als fragwürdig
- die IQWIG-Stellungnahme verstößt entgegen dem Eigenanspruch des IQWIG (ebenda) gegen die Prinzipien der „evidence based medicine“
- es ist unklar, was wirklich gezählt wurde - 17 oder 18 Studien (s.u.)

Die IQWIG-Stellungnahme beschreibt in Ihrer Vorgehensweise genau, wie die Studienextraktion durchgeführt wurde (S20 ff) und kommt auf S21 zum Ergebnis 17 Studien zur Nutzenbewertung eingeschlossen zu haben, wobei auch die während des schon laufenden Bewertungsverfahrens publizierte Studie (Armstrong et al, Lancet 2005) explizit aufgenommen wurde (s.Flußdiagramm), führt aber unter Kapitel 7 auf S.71 "Liste der eingeschlossenen Studien" 18 (in Worten achtzehn, statt siebzehn) auf.

Trotz des Zeitdrucks erfolgte jetzt zu der hier formulierten Antwort auf den IQWIG-Vorbericht eine neue Studiensuche u.a. per Kurzabfrage bei „Pubmed“.

Diese förderte eine neue - vom IQWIG nicht berücksichtigte, aber aus Sicht der Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie relevante vergleichende Studie zur Vakuumversiegelung bei der postoperativen Mediastinitis zu Tage.

Es handelt sich um eine vergleichende Studie von Sjögren et al. „Clinical outcome after poststernotomy mediastinitis: vacuum-assisted closure vs. conventional treatment“ aus der Universität Lund, Schweden.

In dieser Studie werden die Ergebnisse des an der Klinik geübten Verfahrens mit dem Vakuumversiegelungsverfahren verglichen.

Die Autoren kommen u.a. dabei zum Ergebnis, dass die Sterblichkeit in der "VAC-" behandelten Gruppe signifikant geringer war ($p < 0.01$) (0 Pat. gestorben in der Vakuumversiegelungs-"VAC-" Gruppe, vs. 6 gestorbene Pat. in der konventionell behandelten Gruppe).

Die Autoren beschreiben exakt das therapeutische Vorgehen bis zum Therapiewechsel und

23.12.2005

Stellungnahme Wetzel-Roth (Fortsetzung)

Lorem ipsum dolor sit

Seite 4 von 7

Befolgen diesen nach einem festgelegten Protokoll.

Die Studie ist nicht randomisiert, was die Aussagekraft sicher schwächt. Eine mögliche Verzerrung durch den historischen Vergleich ist wegen des gleich bleibenden Operationsverfahrens und des nur bestenfalls gefährdeteren Kollektivs in der VAC-Gruppe vernachlässigbar.

Die Arbeitsgruppe um Fleck, Moidl u.a. in Wien, Österreich (s.Anhang B S.92 ff des IQWIG-Vorberichts) kommt zu ähnlichen Ergebnissen und beschreibt einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der postoperativen sternalen Wundheilungsstörungen und der Mediastinitis aus den gleichen Gründen, wie die schwedische Arbeitsgruppe aus Lund . Diese Publikationen werden vom IQWIG nicht berücksichtigt, da es sich nicht um vergleichende Untersuchungen handelt. Weitere klinische nicht vergleichende Studien (Fuchs 2005, Song 2003, Domkowski et al 2003, Lee et al 2005, Luckraz 2003, Maiwald 2000 s.Anhang B S.92 ff des IQWIG-Vorberichts) zum gleichen Thema, die auch einfach nur die Tatsache beschreiben, dass die Anwendung der Vakuumversiegelung bei der Poststernotomie-Osteomyelitis, der Mediastinitis und sternalen Wundheilungsstörung erfolgreich, d.h. i.S. einer Infektkontrolle, einer Überbrückung bis zum definitiven Wundverschluß erfolgreich und ohne theoretisch denkbare negative Nebenwirkungen eingesetzt werden konnten, werden unverständlicherweise nicht einmal für diese Fragestellung berücksichtigt.

Doss beschrieb bereits 2002 den Wechsel des Behandlungsverfahrens von konventioneller Behandlung bei der postoperativen Sternumosteomyelitis hin zur Anwendung der Vakuumversiegelung in einer nicht randomisierten Studie.

Die Studie von Doss wird von den Reviewern des IQWIG berücksichtigt (s.Kap.7,S.71 des IQWIG-Vorberichts). Als wesentliche Kritik wird aber formuliert, dass „die Messung der Wundgröße nicht näher definiert wird und (ebenfalls) nicht nachvollziehbar“ sei.

Eine per definitionem schon geklärte Fragestellung, da die in der Herzchirurgie übliche mediane Sternotomie eben das Sternum in seiner Gesamtlänge erfasst.

Alle diese Studien sind von den Reviewern nicht im klinischen Kontext betrachtet worden.

Am Beispiel sternaler Wundheilungsstörungen und der Mediastinitis zeigt sich deutlich, dass der eigentliche klinische Sinn der Vakuumversiegelungsmethode und das Problem der Wundheilungsstörung mit den vom IQWIG vorgegebenen Fragestellungen nicht ausreichend erfasst werden kann.

Tatsächlich wird sich nach den Untersuchungen von Sjögren et.al., die ein deutlich besseres outcome und eine deutlich bessere Überlebensrate für die mit VAC behandelten Patienten bei deutlich geringerem operativen Revisionsaufwand ausweisen, ein abweichendes Verhalten nur noch schwerlich rechtfertigen lassen.

Allein aus ethischen und medicolegalen Gründen dürfte eine prospektive randomisierte Studie zu dieser Fragestellung nur noch schwer durchführbar, bzw. sogar abzulehnen sein.

In ähnlicher Weise ist auch die Beurteilung der prospektiv angelegten Studie von Wild et. al.

23.12.2005

Stellungnahme Wetzel-Roth (Fortsetzung)

Lorem ipsum dolor sit

Seite 5 von 7

(s.Kap.7,S.71 des IQWIG-Vorberichts) zur Vakuumversiegelung-Therapie mittels "abdominal dressing" bei der Peritonitis zu werten. Diese Studie wurde von den Betreibern aus ethischen Gründen abgebrochen, weil die Überlegenheit bezüglich der Überlebenschance der vorgenommenen abdominalen Vakuumversiegelungs-Therapie so deutlich war, dass die Untersucher es als nicht vertretbar ansahen, den nachfolgenden Patienten diese Therapie vorzuenthalten.

Diese Zusammenhänge werden von den IQWIG-Reviewern nicht berücksichtigt.

Es ist sicher richtig, dass die von den beiden Reviewern des IQWIG geprüften Studien, die erwähnten Mängel aufweisen und damit den Ansprüchen der evidenzbasierten Medizin nicht vollständig entsprechen.

Nach Sackett ist aber „evidence based medicine“ „der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung“.

) Evidenzbasierte Medizin wird in Deutschland zunehmend deutlich enger gefasst, diesem Konzept folgt das IQWIG in seiner jetzigen Stellungnahme.

So werden in der Stellungnahme des IQWIG ausschließlich vergleichende Studien bewertet.

Nicht vergleichende Untersuchungen werden nicht berücksichtigt.

Die von den (vom IQWIG bewerteten Studien) publizierenden Autoren getroffenen und intendierten Aussagen werden überwiegend nicht akzeptiert, vielmehr wird die Gesamtbeurteilung der Studienaussagen von der Bewertung der Studienmängel und nicht von der Bewertung der Therapie abgelöst.

Der Expertenmeinung wird nicht gefolgt.

) Dabei können auch Fallberichte eine durchaus hohe klinische Relevanz besitzen und zu therapeutischen Konsequenzen führen, die nicht immer unbedingt mit doppelblinden randomisierten Studien abgedeckt werden müssen. Als Beispiel aus dem Fachgebiet der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie seien hier die Berichte zur Behandlung freiliegender Gefäßprothesen mittels Vakuumversiegelung (z.B. Heller et al., Karl et al. und weitere Berichte - von den Reviewern des IQWIG ausgeschlossen, da es sich "nur" um Fallberichte handelt s.Anhang B S.92 ff des IQWIG-Vorberichts) genannt.

Bislang galt nach den historisch früher gemachten Erfahrungen das Prinzip, dass eine solche freiliegende Gefäßprothese zu explantieren, ggfs. durch einen anderen Bypass zu ersetzen, ggfs. auch die entsprechende Extremität zu amputieren sei, da es anderenfalls - auch bei Anwendung sogenannten modernen Wundmanagements - durch den fortschreitenden Infekt regelhaft fast immer zu schwersten, meist letalen Komplikationen (Sepsis, Arrosionsblutungen etc.) kommt. Wenn aber durch Anwendung der Vakuumversiegelung die beschriebenen Konsequenzen sich mehrfach bei wiederholten Fällen und dauerhaft abwenden lassen, dann kann die klinische Relevanz für das neu eingeführte Verfahren so hoch sein, dass es keiner prospektiven

23.12.2005

Stellungnahme Wetzel-Roth (Fortsetzung)

Lorem ipsum dolor sit

Seite 6 von 7

randomisierten Studie bedarf, um eine therapeutische Konsequenz in Form eines Verfahrenswechsels und die Akzeptanz des neuen Verfahrens zu rechtfertigen. In diesem Zusammenhang sei die Anmerkung erlaubt, dass scheinbare Mängel im Design klinischer Studien eher zu tolerieren sind und zum Teil einen Hinweis auf die „Ehrlichkeit“ einer Studie abgeben können, als wenn scheinbar lupenreine und fehlerfreie prospektive Untersuchungen höchsten Evidenzleveln entsprechen, sich später dann aber als Fälschungen herausstellen. Als Beispiel sei an die gefälschte südafrikanische Untersuchung zur Hochdosischemotherapie des Mammacarcinoms oder die jüngst erst als Fälschung entlarvten koreanischen Stammzellforschungsergebnisse, die alle einen Evidenzlevel 1a zugeordnet bekommen hatten, erinnert. So formal korrekt der Vorbericht des IQWiG zur Vakuumversiegelungstherapie scheint, beurteilt er die Wirksamkeit der Methode nicht nach seiner klinischen Relevanz. Damit ist dieser Vorbericht nur von theoretischer Bedeutung. Er spiegelt die wissenschaftliche Forschungsideologie eines sehr restriktiv ausgelegten Evidenzbegriffs wider, nicht aber die Behandlungswirklichkeit. Er kann bestenfalls als Ansporn genommen werden, zukünftig Studien noch besser, als bisher zu gestalten.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):

s. o.

Substanzielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.

x

Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.

Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.

x

Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

x

Ich sehe mich außer Stande, diese Erklärung für die gesamte Deutsche Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie abzugeben.

Diese Stellungnahme zu Ihrem Vorbericht erfolgt im Auftrag und in Abstimmung mit dem Vorstand der Gesellschaft und stellt keine Einzelauffassungen dar.

23.12.2005

Stellungnahme Wetzel-Roth (Fortsetzung)

Lorem ipsum dolor sit

Seite 7 von 7

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Dr. Wetzel-Roth

21. Dez. 2005 Buchloe
Ort/Datum

Unterschrift 1

)



Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Unterschrift.JPG

)

23.12.2005

Stellungnahme Willy



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Auftrag Nicht medikamentöse Verfahren: Nr. 04/03

Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur Vakuum-Versiegelungstherapie von Wunden

Name, Vorname, Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Priv.-Doz. Dr. med. Christian Willy, Ltd. Oberarzt der Chirurgischen Klinik BWK Ulm

Kontakt für weitere Nachfragen:

Institution: Chirurgische Klinik BWK Ulm
Anschrift: Oberer Eselsberg 40, 89081 Ulm-Donau
Tel.-Nr.: 0731 - 17 10 1200, - 1206 oder -0, Fax: 0731 - 17 10 1230
E-Mail-Adresse: PDDrmedChristianWilly@Bundeswehr.org

1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht

2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (Inkl. Begründung):

Am Beispiel „Komplikationen und unerwünschte Wirkungen“ soll dargestellt werden, dass insgesamt ein erheblicher Korrekturbedarf für die Art und Weise sowie den Inhalt der Kernaussagen des Vorberichtes N04-03: „Vakuumversiegelungstherapie zur Behandlung von Wunden“ besteht. Hierbei wird sukzessive Bezug genommen auf drei Abschnitte mit Aussagen der Seiten 4,5 und 31,32, 107 und 72:

Ad 1:

„Komplikation und unerwünschte Wirkungen der Vakuumversiegelung von Wunden (Seite 4 und 5)

Es findet sich in der Literatur eine Reihe von Berichten zu (teils schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen bei Anwendung der Vakuumversiegelungstherapie. Diese liegen aber überwiegend in Form von Einzelfallbeschreibungen oder kleineren Fallserien vor. Konkret beschrieben wurden Fälle von Sepsis [14], toxischem Schocksyndrom [15] und Amputation einer Extremität [16]. Daneben gibt es Berichte über Schmerzen und Blutungen im Rahmen der Verbandswechsel, für die ein Zusammenhang zum angewendeten Unterdruck, dem verwendeten Material des Schwamms und der Häufigkeit der Verbandswchsel vermutet wird [17]. Auch bei einem unbemerkten Druckverlust (komplett oder partiell) kann die intakte Haut in der Umgebung der Wunde im Sinne einer Mazeration geschädigt werden [18]. In einem weiteren Einzelfall einer offenbar unsachgemäß durchgeführten Vakuumversiegelungstherapie wurde ein chronisch infizierter Wundsinus gefunden, der durch ein unbemerkt abgerissenes Stück Polyurethan-Schwamm verursacht worden war [19]. Schließlich fanden einzelne Autoren, die die bakterielle Besiedlung der Wunde untersuchten, einen Anstieg der Keimzahlen [14,20], was aber im Gegensatz zu anderen Studien steht [21] und als Surrogatparameter unklare klinische Relevanz besitzt.“ (die Literaturangaben sind dem IQWiG-Bericht entnommen)

Version 2, Stand: 11/2005

1

Stellungnahme Willy (Fortsetzung)



Kommentar:

Zur Sepsis (14): In diesem einen Fall (Jahr 2001; 76-jähriger Mann mit einer Leistenwunde, MRSA-Keim, die Sogstärke und Vakuumquelle ist nicht angegeben im *case report*) kam es im Verlauf einer zweimal für 2 Tage angesetzten Vakuumtherapie zu einem *shift* in der bakteriellen Kolonisation der ursprünglich durch MRSA Keime kolonisierten Wunde verbunden mit der klinischen Entwicklung von Zeichen einer anaeroben Sepsis.

Zusatzinformation: Als Verursacher wurden *Bacteroides* Spezies und coliforme Bakterien nachgewiesen. Aufgrund der vorliegenden Dokumentation in der Literatur kann keine Aussage zur Radikalität des primären Débridements abgeleitet werden. Bekannt wird, dass die begleitenden mikrobiologischen Untersuchungen den Keimnachweis, den *shift* der Kolonisation und den Zuwachs der bakteriellen Kontamination parallel zur klinischen Entwicklung zeigten. Trotzdem war unerklärlicher Weise die Vakuumtherapie fortgesetzt worden.

Prinzipiell besteht die Möglichkeit, dass die Vakuumtherapie zu einer Okklusion einer kontaminierten Wunde führte, in der bei fehlender Wundsekretion im Grunde genommen ein geschlossenes System erzeugt worden war. Wenn man davon ausgeht, dass durch die Vakuumtherapie in einem evtl. schlecht durchbluteten Gewebe eines älteren Menschen zusätzlich eine Minderdurchblutung durch den infolge Vakuumtherapie entstehenden Druck erzeugt wurde, ist es denkbar, dass pathogene Keime unter eher anaeroben Bedingungen die Oberhand gewannen. Zur Klärung der Komplikationsentstehung wäre jedoch wichtig gewesen zu wissen: wie hoch der Sog gewesen ist. War es ein bewusst gering gehaltener Sog von 75 mmHg mittels einer modernen Therapieeinheit oder 125 mmHg, die meist empfohlene Sogstärke oder durch den Anschluss einer Redonflasche ein Sog von bis zu 900 mmHg? Im letzteren Fall muss, dem heutigen Wissensstand folgend, davon ausgegangen werden, dass diese Sogstärke zu einer Verminderung der nutritiven Perfusion beigetragen hätte. Weiterhin, ob ein kontinuierlicher oder ein intermittierender Sog-Modus gewählt wurde? Während der kontinuierliche Sogmodus eher mit einer Verminderung der Durchblutung im Wundgrund einhergeht, führt die Wahl des intermittierenden Sogmodus zu einer Erhöhung der Durchblutung.

Aus heutiger Sicht ist die wahrscheinlichste Ursache ein Anwenderfehler. Der IQWiG-Bericht „leistet“ sich dieses Hinterfragen bei einem *case report*, der eine relevante Nebenwirkung (Sepsis) beschreibt, nicht, es schließt sich keine differenzierte Erörterung bei einer eventuell ja lebensgefährlichen klinisch sehr relevanten Komplikation der Vakuumtherapie an. Wie jedoch weiter unten dargestellt, werden andere Autoren (Buttenschön et al., siehe unten) einer randomisierten Studie durch das IQWiG um detaillierte Auskunft über ihre (klinisch weitaus weniger relevanten) Komplikationen (Wundheilung, Beweglichkeit im Sprunggelenk) im Verlauf der Studie Jahre nach der Publikation gebeten, unabhängig davon, dass jegliche Interpretationsmöglichkeit des abgefragten Ergebnisses durch eine ins Auge springende BIAS unmöglich sein wird.

Zum toxischen Schocksyndrom [15]: Das *toxic shock syndrome* ist eine von drei schwerwiegenden, im Rahmen der Vakuumtherapie aufgetretenen, Komplikationen, die bisher in der Literatur dokumentiert sind.

Zusatzinformation: Es muss bei der Analyse dieses Zwischenfalls (Jahr 1999; 48-jähriger Mann mit einer Bauchdeckenwunde; nachgewiesener MRSA-Keim; 7-tägige Vakuumtherapiedauer, d.h. evtl. kein Schwammwechsel) davon ausgegangen werden, dass die Ursache die systemische Einwirkung von bakteriellen Toxinen von *staphylococcus aureus* war, die infolge eines Sekretstaus aus einem wahrscheinlich seit sieben Tagen in der Wunde verbliebenen PVA-Schwamm resorbiert wurden. Der Patient überlebte. Aufgrund der vorliegenden Dokumentation in der Literatur kann keine Aussage zum initialen Kontaminationsgrad der Wunde und zum Ausmaß des primären Débridements abgeleitet werden. Auch ist unklar, ob überhaupt ein Schwammwechsel stattfand. Vielmehr muss davon ausgegangen werden, dass kein Schwammwechsel durchgeführt worden war. Aufgrund unzureichender Dokumentation kann letztlich über den exakten Entstehungsmechanismus der Komplikation nur spekuliert werden.

Aus heutiger Sicht ist die wahrscheinlichste Ursache ein Anwenderfehler. Der IQWiG-Bericht erörtert dies nicht.

Zur Amputation [16]: Insgesamt werden in der Arbeit von Wu et al. zwei Unterschenkelamputationen genannt.

Zusatzinformation: Beide Amputationen waren notwendig, da trotz Vakuumtherapie die Wunden nicht geschlossen werden konnten. Der beschriebene klinische Verlauf entspricht bei der zugrunde liegenden Krankheit (Diabetes) weder einem Therapieversagen noch einer Komplikation sondern dem schicksalhaften Verlauf, der auch durch die Vakuumtherapie nicht aufgehalten werden konnte.

Der IQWiG-Bericht lässt den Eindruck entstehen, dass die Amputation eine Komplikation der Therapie ist. Dies stimmt mit den Tatsachen nicht überein. Die Folge des Nur-Erwähns ohne kritische Erörterung gibt dem Bericht einen unnötigen Charakter einer tendenziösen Berichterstattung.

Zu Schmerzen und Blutungen bei Verbandwechsel [17]: Schmerzen und Blutungen sind bei einem Verbandwechsel einer nicht nur rein oberflächlichen Wunde als normal anzusehen und sicherlich bei jeder Behandlung solcher Wunden zu beobachten. Diese leider bestehenden Begleiterscheinungen müssen abgegrenzt werden von „Komplikation und unerwünschte Wirkungen der Vakuumversiegelung von Wunden“. Andernfalls kann der Eindruck entstehen, dass der Verfasser keinerlei klinische Erfahrung besitzt. Wenn das klinische Problem angesprochen wird, dann muss es auch kritisch diskutiert werden.

Zusatzinformation: Die Arbeitsgruppe um White (White, R.A., Miki, R.A., Kazmier, P. and Anglen, J.O.: Vacuum-assisted closure complicated by erosion and hemorrhage of the anterior tibial artery. *J Orthop Trauma* 19 (2005), 56-59) beschrieb einen Fall einer arteriellen Arrosionsblutung, die bis zur Einleitung der Blutstillung mit einem Verlust von geschätzten sechs Blutkonserven einherging (~ 2 Liter). Die Autoren unterstreichen die Notwendigkeit der engmaschigen Patientenüberwachung bei einer Lokalisation des Schwammes über exponierten Arterien. Eine weitere Autorengruppe (Barringer, C.B., Gorse, S.J. and Burge, T.S.: The VAC dressing-a cautionary tale. *Br J Plast Surg* 57(2004), 482) beschrieb massive Flüssigkeitsverluste bei zwei Patienten, die in beiden Fällen zu hypovolämischen Schocksituationen führten, und die sie der Vakuumtherapie anlasteten. Die aufgeführten Komplikationen können im beschriebenen Ausmaß durch Anwendung der heute kommerziell erhältlichen Therapieeinheiten mit integrierter optischer und akustischer Alarmfunktion für eine etwaige Überfüllung des Sekretbehältnisses sicher ausgeschlossen werden.

Stellungnahme Willy (Fortsetzung)



Beide Literaturstellen werden im IQWiG-Bericht nicht erwähnt, obwohl sie die weitaus relevanteren Komplikationen darstellen. Beide Fälle zeigen an, wie wichtig es für das IQWiG gewesen wäre, zwischen der aktuellen Methode der Vakuumtherapie mit einem sensor gesteuerten feedback-Regelkreis und online-Information zu Kanisterfüllungsstand und Sogdruck sowie der Methode aus den Anfangsjahren der Vakuumtherapie unter Einsatz anderer Sogquellen (Redonflaschen, Wandabsaugung, ...) zu unterscheiden. Dies erfolgte trotz der dem IQWiG genau zu diesem Thema zur Verfügung stehenden Literatur nicht.

Weitere Zusatzinformation: Die geringe Sogstärke von ca. 125 mmHg wird in aller Regel schmerzfrei toleriert. Nur selten kommt es durch das sogbedingte Anpressen des Schwammes auf den Wundgrund zu Schmerzen. Eigenen Erfahrungen zufolge treten Schmerzen besonders bei Patienten mit einem *ulcus cruris* auf. Als Gegenmaßnahme sollte zunächst eine geringere Sogstärke (50 – 100 mmHg) gewählt werden. Später kann versucht werden, nach Maßgabe der Beschwerdefreiheit den Sog wieder etwas zu erhöhen. Prinzipiell sind die positiven Effekte der Vakuumtherapie auch bei geringerem Sog zu beobachten. Somit ist selbst bei schmerzbedingter Reduktion des Soges mit keinem Nachteil für die Wundheilung zu rechnen. Problematisch sind in dieser Hinsicht hohe Sogstärken, die mit Redon-Drainagesystemen erzeugt werden (hier besteht im Flaschensystem initial ein Sog von 900 mmHg!). Besonders häufig wird über Schmerzen bei intermittierender Sogapplikation während des immer wieder erforderlichen Ansaugens berichtet. Auch in diesen Fällen kann der Sog vorübergehend oder dauerhaft reduziert werden. Mit der geplanten Einführung der Vakuuminstillationstherapie wird zudem die Möglichkeit bestehen, durch eine regelmäßige, automatisch gesteuerte, mehrfach tägliche Applikation von Lokalanästhetika, zur Schmerzreduktion während der Vakuumtherapie und beim Verbandwechsel wie mit keiner anderen Wundbehandlungsmethode beizutragen. Lokalanästhetika können jedoch bereits heute auch ohne diese apparative Unterstützung mit einem zeitlichen Vorlauf von einer halben bis zu einer Stunde durch den Verband hindurch zur Verminderung von Schmerzen beim Vakuumschwammwechsel appliziert werden (retrograd durch den Absaug Schlauch, durch direkte Injektion in den Schwamm). Einzelne Autoren injizieren „nur“ eine Ringer-Lactat-Lösung, um etwaige Verklebungen oder Verwachsungen zu lösen und nach einer kurzen Einwirkzeit den Schwamm leichter wechseln zu können.

Dem IQWiG-Bericht ist nicht zu entnehmen, dass diese klinisch relevanten differenzierten Informationen dem Verfasser des Berichtes bewusst waren.

Zu Mazerationen [18]: Hautmazerationen sind bei bis zu 20 % der Wunden beobachtet worden. Empfindliche Haut in der Nachbarschaft der Wunde kann zudem nach Ablösen der Klebefolie erosive Hautschäden aufweisen. Dies hat in den meisten Fällen nichts mit „unbemerkten Druckverlust (komplett oder partiell)“ zu tun. Diese Formulierung, zeigt erneut an, dass der Verfasser die Methode nicht kennt und klinisch nicht ausreichend beraten wurde. Die moderne Form der Vakuumtherapie (unter Einsatz der KCI-VAC-ATS-Pumpe) ermöglicht aufgrund der integrierten Sicherheitsfunktion ein Erkennen eines Druckverlustes. Ein partieller Druckverlust wird in aller Regel keine Mazeration erzeugen. Hauptursache einer Mazeration wird das Kleben der Folie auf sensibler Haut oder die Flüssigkeitssekretion mit Kontakt des Wundrandes mit dem Sekret darstellen (siehe nachfolgender Absatz).

Zusatz-Information: Abhilfe ist in diesen Fällen auf vielerlei Weise möglich. Die Haut sollte durch hautfreundliche Auflagen (z.B. Silikonnetz oder Hydrokolloidverband, u.ä.) neben dem Wundrand geschützt werden. Protektiv kann auch das Auftragen eines Silikon-Sprühfilms wirken. Ursache für die Mazeration der an sich bislang nicht betroffenen Haut kann ein Schwamm sein, der über das Wundareal hinaus auch auf gesunder Haut zu liegen kommt. Vor allem bei ausgeprägter Wundsekretion wird in diesen Fällen infolge andauernden Bestehens einer Feuchtigkeitskammer die Mazeration der Haut nicht zu vermeiden sein. In diesen Fällen ist ein exaktes Zuschneiden der Umrisslinie des einzulegenden Schwammes erforderlich. Der direkte Haut-Schwammkontakt lässt sich jedoch bei einem verbindenden Schwamm-„Steg“ zwischen zwei nahe nebeneinander liegenden Wunden, die mittels einer Sogeinrichtung evakuiert werden sollen, nicht vermeiden. In diesen Fällen sollte die zu überbrückende gesunde Haut ebenfalls mit einem Schutzfilm oder einer hautfreundlichen Auflage geschützt werden.

Zum Verbleib von PUR-Material [18]:

Zusatz-Information: Bei erheblich zu langen Behandlungsintervallen können im Gewebe beim Herauslösen des fest eingewachsenen Schwammes kleinere PUR-Reste verbleiben, die dann der bislang hierzu publizierten Literaturstelle zufolge komplett entfernt werden sollten. Eigenen Erfahrungen zufolge, wächst der Schwamm vor allem bei nutritiv gut versorgtem, weichem Gewebe mit hoher Granulationsgewebe-neubildungstendenz ein (z.B. Muskelgewebe nach Fasziotomie bei einem Kompartmentsyndrom). Demgegenüber ist in vielen Fällen auf schlecht durchblutetem Wundgrund, bestehend aus atroph induziertem Gewebe (z.B. Wundgrund nach Débridement eines sakral lokalisierten Dekubitus bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand), selbst nach 4-5-tägiger Schwamm liegezeit kein ausgeprägtes Einwachsen zu beobachten. Je größer die Tendenz zur Granulationsgewebe-neubildung ist, desto eher scheint es zum Einwachsen von Granulationsgewebe in die Poren des Schwammes zu kommen. Dennoch darf die Frage erlaubt sein, ob dieses an einzelnen Stellen als Nachteil angesehene Einwachsen des Schwammes tatsächlich eine klinisch-relevante „Nebenwirkung“ der Vakuumtherapie ist.

Zur bakteriellen Besiedelung [20,21]:

Zusatz-Information: In der retrospektiven Studie von Weed et al. wurde anhand von Krankenblättern von 25 Patienten (1999-2003, 21 ambulant) der Effekt der Vakuumtherapie (Schwammwechsel alle 3 – 5 Tage) auf das Ausmaß der bakteriellen Besiedelung von akuten (n=23) und chronischen (n=2) Wunden untersucht (in Kolonien/Gramm Gewebe; Ø 10.5 Wundabstriche). Analyierte man die Keimbelastung während der Vakuumtherapie, zeigte sich tendenziell eher eine Zunahme der Bakterien: in 43% eine Zunahme, in 35% ein konstant Verlauf und in 22% eine Abnahme. Das Ausmaß der bakteriellen Kolonisation stand in keiner Beziehung zum Erfolg oder Misserfolg der Vakuumtherapie. Wunden mit >10⁸ Keimen/Gramm Gewebe heilten unproblematisch, während einige Wunden trotz geringerer bakterieller Besiedelung (<10⁵ Keime/Gramm Gewebe) nicht heilten. Folgerungen des Autorenteam: Eine Abnahme der bakteriellen Besiedelung besteht nicht generell. Die bakterielle Belastung als kritisches Element für die Wundheilung anzusehen, muss überdacht werden. Fraglich bleibt, ob ein häufigerer Schwammwechsel einen günstigeren Verlauf auf das Ausmaß der bakteriellen Clearance gezeigt hätte.

In der randomisiert-kontrollierten Studie von Moues et al. wurde der Effekt der Vakuumtherapie im Vergleich zu konventioneller feuchter Wundbehandlung auf das Ausmaß der bakteriellen Besiedelung von offenen kontaminierten Wunden (Dekubitus, posttraumatisch, Diabetes mellitus, Gefäßkrankheiten, Osteomyelitis) untersucht (quantitativer Nachweis in Anzahl der Kolonien/Gramm Gewebe mittels durchschnittlich 4.5 Gewebepopsien). 29 Wunden wurden mittels Vakuumtherapie (Gruppe A, PVA-Schaum, 125 mmHg) und 25 mittels konventioneller feuchter Kompresseneinlage (Gruppe B, 0.9% NaCl versus 0.2% Nitrofuralem-Lösung versus 1% Essigsäure-

Stellungnahme Willy (Fortsetzung)



Lösung versus 2% Natriumhypochlorit-Lösung in Abh. von Wundkontamination, Nekrose und bakterieller Spezies) behandelt. In beiden Gruppen konnte kein signifikanter quantitativer Abfall der bakteriellen Besiedelung festgestellt werden. Gruppe A: bei gramnegativen Keimen signifikante Reduktion ($p < 0.05$; nicht nachweisbar in Gruppe B), bei grampositivem Keim *staphylococcus aureus* signifikante Zunahme ($p < 0.05$; nicht nachweisbar in Gruppe B) gegenüber Ausgangssituation nachgewiesen (kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und B, keine Veränderung bei Enterobakterien und Anaerobiern). Bakterienanzahl war am Ende des Beobachtungszeitraumes in beiden Gruppen in 42% über der als kritischen Grenze angesehenen Menge von 10^9 Bakterien/Gramm Gewebe. Folgerungen des Autorenteam: Die Vakuumtherapie hat den gleichen Effekt auf die Verminderung der bakteriellen Besiedelung wie konventionelle Behandlungsmaßnahmen, bei denen jedoch lokal antiseptische Substanzen eingesetzt wurden. Ein *shift* in der Spezies-Zusammensetzung der bakteriellen Besiedelung mit einem (geringen) Anstieg der Kontamination mit *staph. aureus* könnte einen positiven Effekt auf die Wundheilung haben.

Die kritische Analyse zeigt, dass beide Studien sehr differenziert Anstieg und Abfall der bakteriellen Kontamination untersucht und dabei feststellten, dass einzelne (aber nicht alle!) Bakterien-Spezies einen Anstieg zeigten. Somit kann der IQWiG-Bericht nicht bestätigt werden, in dem die Ergebnisse so dargestellt werden, dass das Ergebnis der einen Gruppe im Gegensatz zu den Ergebnissen der anderen Studie steht.

Ad 2:

„Buttenschön 2001 [65]

... In der Studie wurde über die Inzidenz von Komplikationen während eines Nachbeobachtungszeitraums von 1 Jahr berichtet. Der Autor wurde angeschrieben und machte detaillierte Angaben zu den Komplikationsraten (siehe Anhang E). Folgende Punkte fielen hierbei jedoch auf: Erstens wurde in der Publikation der Studie berichtet, dass die Patienten persönlich nachuntersucht wurden ("morbidity was checked 1 year after surgery by clinical examination"), wohingegen die schriftliche Auskunft des Autors zeigt, dass lediglich eine postalische Befragung der Patienten erfolgte. Zweitens, die Zahl der Komplikationen wird im Abstract der Publikation mit 7 (von 18 Patienten der Vakuumversiegelungs-[VVS]-Gruppe) vs. 5 (von 17 Kontrollpatienten) angegeben; in der schriftlichen Auskunft über das Ergebnis der zurück erhaltenen Fragebögen ("verlief die Zeit nach der Operation komplikationslos") wird dagegen die Zahl der Komplikationen mit 8 (von 16 VVS-Patienten) vs. 2 (von 15 Kontrollpatienten) angegeben.

Im ANHANG E auf Seite 107 folgt:

Den 35 behandelten Patienten wurde nach der Behandlung MIT versus OHNE Vakuumversiegelungstherapie ein Fragebogen zugeschickt. Davon wurden 29 ausgefüllte Bogen innerhalb eines Zeitraums von 6 bis 14 Monaten nach Beginn der Behandlung zurückgeschickt. (Antwortschreiben vom 01.08.2005).

Frage: Verlief die Zeit nach der Operation MIT Komplikationen? Antworten:

Gruppe	Ja	Nein	Art der Komplikationen (Mehrfachnennungen)
VVS	8	8	Entzündung der Wunde (1), Metallockerung (1), Schmerzen (6), Bewegungseinschränkung (6), Schwellung (1), Schwindel (1)
Kontrolle	2	13	Entzündung der Wunde (1), Metallockerung (1), Schmerzen (2), Bewegungseinschränkung (1)

Die Ergebnisse zeigen einen Unterschied beider Gruppen, Komplikationen werden 8-mal (von 16) in der VVS-Gruppe und 2-mal (von 15) in der Kontrollgruppe angegeben. Bei der Art der Komplikation fallen die Häufigkeit der Schmerzen mit 6 vs. 2 und die Häufigkeit der Bewegungseinschränkung von 6 vs. 1 auf."

Kommentar:

Es entspricht nicht der Tatsache, dass eine persönliche Untersuchung beschrieben wurde. Im *paper* formulieren die Autoren: „Morbidity was checked during the fist year after injury (no deaths). There was no difference in the frequency of undesirable events between the groups.“ Warum die Vorberichtverfasser verfälschend „by clinical examination“ ergänzen, kann aufgrund der Aktenlage nicht erkannt werden. Die durch sie beschriebene Situation wird so kommentiert, dass beim unvoreingenommenen Leser der Gedanke entstehen muss, dass die Arbeitsgruppe um Buttenschön unseriös arbeitet. Hier muss nun dieser Gedanke eher beim unvoreingenommenen Leser des IQWiG-Vorberichtes entstehen.

In der Studie von Buttenschön et al. werden in allererster Linie moderne Entzündungsparameter nach einer geschlossenen OSG-Fraktur im Vergleich konventioneller Wundverschluss versus Vakuumtherapie untersucht. Durch diese Art des Studiendesigns – nämlich dem nicht üblichen Vorgehens der Vakuumtherapie zum Wundverschluss nach dieser Art der Verletzung – ergeben sich hoch interessante Ergebnisse über die Pathophysiologie inflammatorischer Vorgänge. Der Hinweis durch die Autoren zur Komplikation erfolgte ausschließlich in der Diskussion der eigentlichen Ergebnisse, um zu demonstrieren, dass die Patienten durch das eindeutig ungewöhnliche Vorgehen keinen klinischen Schaden hatten. Die Komplikationsrate, die nun im nach hinein erfragt wurde, kann in keiner Art und Weise dazu dienen auch nur irgendeine Information über eine Komplikationsträchtigkeit der Vakuumtherapie zu erarbeiten, da bei diesem Eingriff eine Vakuumtherapie gar nicht indiziert war. Das muss man verstehen. Dazu reicht es aber nicht aus, nur Methodiker und mathematisch versierter Biostatistiker zu sein. Durch das Studiendesign und die Frakturversorgung bedingt, entsteht eine BIAS, die es in keiner Art und Weise ermöglicht, allein den Effekt der Vakuumtherapie zu untersuchen – und schon gar nicht zu vergleichen. Dies haben die Autoren in der Diskussion *expressiv verbis* angesprochen und daher den Leser nur am Rande über die Nebenwirkungen der Studie informiert. Die erwähnte Diskrepanz in der Anzahl der Komplikationen (Schmerzen und Bewegungseinschränkung nach Osteosynthese) konnte durch das längere Untersuchungsintervall entstehen (nicht mehr

Stellungnahme Willy (Fortsetzung)



12 sondern 14 Monate, mit dem Eintreffen angemahter Abfragen). Es ist nicht zielführend, diese Zahlen im hier zu betrachtenden Zusammenhang überhaupt anzusprechen und zu bewerten.

Ad 3:
 „6 ZUSAMMENFASSUNG
 Im Hinblick auf das Auftreten beziehungsweise die Vermeidung von Komplikationen sind die Ergebnisse uneinheitlich.“

Kommentar:
 In diesem einen Satz werden zwei komplett verschiedene Dinge zusammengefasst beurteilt:

- Die (eigene) Komplikationsrate der Vakuumtherapie-Methode an sich: Hier stimmt es mit der Literatur in keiner Hinsicht überein, dass diese als „uneinheitlich“ anzusehen ist. Diese Aussage im IQWiG-Bericht stellt die Tatsache verfälscht dar. So zeigt gerade die Literatur, dass die Methode in der Gesamtsicht übereinstimmend eine sehr geringe Komplikationsrate hat und dass die bekannten Komplikationen immer wieder zur Warnung aufgegriffen und vorgestellt wurden. Weiterhin besteht Übereinstimmung darüber, dass der Teil der klinisch relevanten Komplikationen fast ausnahmslos im Rahmen einer Vakuumversiegelung unter Einsatz eines zu hohen Soges und einer nicht allgemein empfohlenen Sogquelle entstanden. Hier hätte die Konsequenz auf dem Boden differenzierter Kenntnis und Überlegung erwachsen müssen, festzustellen, dass Vakuumversiegelungstherapie nicht gleich Vakuumversiegelungstherapie ist, sondern in der Modifikation des Einsatzes der Vakuumtherapiepumpensysteme mit kontrollierter Sogstärke eine eigenständig weitaus sichere Anwendungsmodalität besteht (im Gegensatz zu den Sogquellen Wandabsaugung, elektronische Pumpen ohne feedback, Redon-Drainagesysteme). Die hierzu vorliegende Literatur mit einer differenzierten Analyse der Gesamtproblematik „Komplikationen, Sicherheitsmanagement, Tipps und Tricks zur Fehlervermeidung, ...“ standen dem Berichtsverfasser zur Verfügung, fanden jedoch keine Verwendung (auch nicht zitiert; „Die Vakuumtherapie – Grundlagen, Indikationen, Fallbeispiele, praktische Tipps“ v. C. Willy (Hrsg)).
- Die Komplikationsrate einer Therapie an sich, die nicht in Beziehung zur Therapie steht: Diese Unterscheidung ist den Autoren des IQWiG-Berichtes nicht gelungen sondern sie verwechseln den einen Effekt mit dem anderen. Sie berichten in der Zusammenfassung ihrer Stellungnahme über uneinheitliche Ergebnisse und beziehen sich hierbei auf den Unterschied zu anderen Studien, der sich durch den Vergleich mit der Armstrong-Studie (Lancet 2005) mit einer angeblich erhöhten Rate an unerwünschten Ergebnissen ergibt:

Tabelle 27. Reduktion von Komplikationen – randomisierte Studien

Studie	Parameter	VVS ^(a) (gesamte Fallzahl)	Kontrolle (gesamte Fallzahl)	Gruppenunterschied
Armstrong 2005 [39]	UE ^(b) gesamt	40 (von 77)	46 (von 85)	p = 0,875
	Wund infektionen	13 (von 77) ^(c) 3 mild 6 moderat 4 schwer	5 (von 85) ^(c) 2 mild 1 moderat 2 schwer	Keine Angabe ^(d)

Tatsächlich beschreiben sie aber die Rate an Effekten, die - *expressiv verbis* auch so formuliert - nicht der Therapie angelastet werden können; die tatsächlich beobachtete Rate an therapiebedingten unerwünschten Nebenwirkungen, die in der Publikation exakt angegeben ist (9 (12%), davon 1 ernst in der VVS-Gruppe; 11 (13%), davon 5 ernst), wird nicht genannt.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlic Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):

FAZIT:
 Die vorliegende Stellungnahme soll nicht dazu dienen, über die teilweise groben Lücken in der Literatur zum Thema „Vakuumtherapie“ hinwegzutäuschen. Sie soll jedoch dazu beitragen, trotz dieser schwierigen Ausgangslage darauf hinzuweisen, dass akribisches methodisch-korrektes Zahlenmanagement ohne Relativieren durch klinische Erfahrung zu falschen Aussagen führen kann. Es ist verständlich, dass bei Bewertung einer nicht allzu komplikationsträchtigen neuen Behandlungsmethode man möglichst aussagekräftige Vergleichsstudien (d.h. auf hohem Evidenzlevel) analysieren möchte. Es ist ebenso verständlich, dass seltene Komplikationen und Nebenwirkungen allenfalls nur in *case reports* vorliegen und diese dann anhand dieser Arbeiten auch dargestellt werden müssen. Dieses Vorgehen entspricht auch dem gesunden Menschenverstand. Im vorliegenden Gesamtzusammenhang wurden jedoch zur Untersuchung des Benefits einer Methode ausschließlich Arbeiten auf hohem Evidenzniveau herangezogen - es wurden insgesamt gerade ca. 20 Studien analysiert (von mittlerweile ca. 500 Arbeiten in *peer-reviewed journals* - wie begründet sich wissenschaftlich dieser CUT?). Hierbei wurden in keiner Art und Weise Studien auf geringerem Evidenzniveau (3 und vor allem 4) analysiert, sie wurden nicht einmal erwähnt, obwohl in diesen Publikationen für den Kliniker eindeutig und klar Vorteile dieser Wundbehandlungsmethode ausführlich beschrieben werden. Als widersprüchliche Bearbeitungslogik erscheint es allerdings, sich bei der Untersuchung von Komplikationen und unerwünschten Nebenwirkungen dann doch auf *case reports* abzustützen.

Version 2, Stand: 11/2005

Stellungnahme Willy (Fortsetzung)



Gänzlich unverständlich wird jedoch, dass die Analyse der vorhandenen Daten zu Komplikationen und unerwünschten Nebenwirkungen in der Gesamtsicht oberflächlich und lückenhaft erfolgt, teilweise Inhalte verfälscht zitiert und wiedergegeben werden und gerade die Ergebnisse, auf die sich die zusammenfassende Beurteilung abstützt, verwechselt werden. Folge ist, dass der Zusammenfassung des IQWiG-Berichtes der Anschein einer unwissenschaftlich erarbeiteten, tendenziösen Aussage gegeben wird.

Aus klinischer Sicht, stellt sich die Methode der Vakuumtherapie übereinstimmend als komplikationsarme Methode dar, bei der einheitlich immer wieder über dieselben Anwenderprobleme in Abhängigkeit von der Vakuumquelle berichtet wurde (die Literatur hierzu steht dem IQWiG nachweislich zur Verfügung). Hier wäre es wünschenswert gewesen, dass von Seiten des IQWiG, das den Nutzen medizinischer Leistungen für den Patienten im Auftrag des G-BA untersuchen soll, der warnende Hinweis erarbeitet worden wäre, unter welchen Bedingungen tatsächlich mit relevanten unerwünschten Effekten der medizinischen Intervention (Vakuumtherapie) zu rechnen sei, und welche Voraussetzungen bestehen müssen, um diese negativen Effekte zu vermeiden. Diese Arbeit wäre mit geringem Mehraufwand oder sogar dem gleichen möglich gewesen.

Insgesamt entsteht der Eindruck, dass unter enormen Zeitdruck und ohne ausreichende Unterstützung durch klinisch arbeitende Ärzte der Bericht verfasst wurde und sich hierbei vorwiegend auf Methoden der Biomathematik ohne Relativierung durch Kliniker abgestützt wurde. Das Ergebnis dieser Art der wissenschaftlichen, jedoch klinikfernen Auseinandersetzung mit einem Thema kommt dann teilweise zum Ausdruck in Tabellen wie nachfolgend exemplarisch und auszugsweise dargestellt:

Tabelle 28. Reduktion von Komplikationen – nicht randomisierte Studien

Studie	Parameter	VVS ^(a) (gesamte Fallzahl)	Kontrolle (gesamte Fallzahl)	Gruppenunterschied
Eißz 2004 [17]	Wundinfektionen	0 (von 12)	0 (von 12)	Keine Angabe
Genecov 1998 [73]	Wundinfektionen	0 (von 10)	0 (von 10)	Keine Angabe
Page 2004 [77]	Gesamtkomplikationsrate	Keine Angabe	Keine Angabe	Odds Ratio 0,17 (0,046-0,61; 95%-KI), p = 0,0067 ^(b)

Ist das moderne Wissenschaft im Jahre 2005/2006? Wollen wir so arbeiten?

Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten. JA**

Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.

Nicht erforderlich, da Ihnen bereits vorliegend.

Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben. **JA**

Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt für **alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.

(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften) **JA**

Mir ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich mit meiner Unterschrift ausdrücklich zu.

Priv.-Doz. Dr. med. Chr. Willy
Chirurg, Unfallchirurg

Ulm, 19. Dezember 2005

Ort/Datum

Unterschrift

Version 2, Stand: 11/2005

6

Stellungnahme Wozniak



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

„Vakuumversiegelungstherapie von Wunden“

Auftrag N04-03

Name, Vorname, Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:

1. Wozniak, Gernold; Prof. Dr.med; Leiter der Klinik für Gefäßchirurgie am Knappschafts Krankenhaus Bottrop und Präsident der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. (DGfW)

Kontakt für weitere Nachfragen:

Institution: Klinik für Gefäßchirurgie, Knappschafts Krankenhaus

Anschrift: Osterfelderstr. 157, 46242 Bottrop

Tel./Fax-Nr.: 02041 15 1201 / 15 1202

E-Mail-Adresse: gernold.wozniak@kk-bottrop.de

Stellungnahme Wozniak (Fortsetzung)



1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht
keine Angaben

Stellungnahme Wozniak (Fortsetzung)



2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):
keine Angaben

Stellungnahme Wozniak (Fortsetzung)



3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):

Siehe Begleitbrief mit freier Stellungnahme gleichen Inhaltes:

Grundsätzlich ist zunächst Ihrem Institut und allen an diesem Vorbericht teilnehmenden Personen für diese methodisch ausgezeichnete Arbeit zu gratulieren.

Einige Unklarheiten sind jedoch nach unserer Meinung in dem betroffenen Vorbericht vorhanden, insbesondere auch Punkte, die eine gänzliche Transparenz zur Einordnung der Ergebnisse nicht ermöglichen. In Kapitel 1 (S.1) werden die Ziele der vorliegenden Untersuchung benannt, unter anderem findet sich:

- Die Nutzenbewertung der Vakuumversiegelungstherapie (folgend VVS) von Wunden im Vergleich zu konventionellen Formen der Wundversorgung ...
- Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der VVS von Wunden...

Dazu erscheinen folgende Anmerkungen notwendig:

1. Eine zu prüfende Therapieform sollte gegen einen Standard untersucht oder mit ihm verglichen werden. – Die Frage stellt sich, ob die verglichenen Therapieformen denn selber einer derartig durchgeführten Analyse – insbesondere als „Standard“ standhalten würden? Bei der dargestellten methodischen Genauigkeit in der Durchführung des Vorberichts ist mir nicht klar, warum weder in der initialen Berichtsplanung noch im Vorbericht auf einen vergleichbaren Versorgungsstandard in der Vergleichsgruppe geachtet wurde.
2. Wenn die Nutzenbewertung auf einer Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der VVS von Wunden basiert, dann ist es etwas unverständlich, dass dieser Frage im Ergebnisteil gerade nur in einem Punkt (5.3.12) Rechnung getragen wird und dass hinsichtlich dieser Fragestellung nicht auch Studien einbezogen worden sind, die nicht randomisiert oder nicht-randomisiert aber vergleichend sind, z.B. nicht-randomisiert und nicht vergleichende Untersuchungen. Es ist nicht plausibel, die Gefährdung eines Patienten durch eine Therapieform ausschließlich auf der Basis vergleichender Studien zu bewerten. Speziell in diesem Punkt würde die einfache Häufung von unerwünschten Wirkungen in anderen Studien (als den einbezogenen) ein Gefährdungspotential für den Patienten sichtbar machen – also dem dargestellten Ziel einer Abwägung unbedingt dienlich sein. Dieser Punkt ist auch deshalb beachtenswert, als dass die Darstellung von „Komplikation und unerwünschte Wirkung der Vakuumversiegelung von Wunden“ (K2;S.4/5) gerade selber eine Auflistung darstellt, die bei 8 angegebenen Zitaten 5 mal auf Studien zurückgreift, die von der eigenen systematischen Analyse bezüglich der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden. Eine solche Vorgehensweise seitens der Berichtersteller erzeugt unsinnigerweise beim Lesen den deutlichen Missklang einer tendenziösen Präsentation. Umgekehrt würden Einzelberichte und Fallseriendarstellungen ohne Dokumentation einer unerwünschten Wirkung eine wahrscheinliche Nicht-Gefährdung des Patienten in der Abwägung ermöglichen. Insbesondere dann, wenn es sich um eine größere Anzahl an Einzelberichten und Fallserien handelt.

Stellungnahme Wozniak (Fortsetzung)



In Bezug auf die Planung und Durchführung der Bewertung ergeben sich für uns ebenfalls einige Fragen:

1. Sowohl im Berichtsplan, als auch dann im Vorbericht werden externe Sachverständige erwähnt, die an verschiedenen benannten Aufgaben Anteil hatten. Im Sinne der Transparenz und Ergebniseinordnung möchten wir bei kompletter Nichtnennung im Bericht nun nach den Namen dieser externen Sachverständigen und deren tatsächlichen Anteilen an diesem Bericht fragen.
2. Es ist unklar warum bei der VVS sowohl Studien mit Pumpe als auch mit Redonflasche in eine Primärgruppe (VVS) geplant wurden (2; S.3), da insbesondere Sogflaschen einen nicht wirklich objektivierbaren und nachregulierbaren Druck erzeugen [71].
3. Auf welcher Basis sind die Zielgrößen (4;S.7/8) definiert worden ? Insbesondere vor dem Hintergrund, das einzelne Zielgrößen mindestens unklar sind, wie z.B. „Verkürzung der Heilungszeit einer Wunde“. Es ist nicht sofort einzuordnen, ob damit die Abheilungszeit im Sinne einer Endpunktbestimmung gemeint ist oder die Heilungsrate pro Zeiteinheit.
4. Warum wurde die Vermeidung von Wund- oder Weichteilinfektionen nicht als Zielgröße benannt, da die VVS doch ein therapeutisches Mittel zu sein scheint, das eine unmittelbare primäre Wundtherapie mit den Möglichkeiten einer „Sekundärprävention“ (bezüglich Infektion) verbindet.
5. In ähnlicher Form ist es unklar, warum bei den initial geplanten Subgruppenanalysen, die bei anderer Datenlage sicherlich hilfreich gewesen wären, „Dauer der Wunde“ nicht berücksichtigt wurde. So wie „Art der Wunde“ ggf. die Unterscheidung von akut-chronisch auf einem sehr einfachen Niveau ermöglicht hätte, hätte „Dauer der Wunde“ eine fast eindeutige Zuordnung bedeutet. Gerade auch weil die Definition einer zeitlichen Dimension des Begriffes „chronisch“ (in Bezug auf Wunde) sich an keiner Stelle des Vorberichtes oder des Berichtsplans findet.
6. Wenn im Vorbericht und Berichtsplan erwähnte Untersuchungen wegen einer schlechten Datenlage nicht durchgeführt werden können (Subgruppenanalyse, Metaanalyse) und sich dann sogar Korrekturen der Zielgrößen (Verkürzung der Heilungszeit einer Wunde (initial; s.o.) ergänzt durch das Merkmal „Veränderung von Wundfläche oder –volumen“) ergeben (wobei das später ergänzte Merkmal wohl einheitlicher operationalisiert zu konsistenteren Daten führte, die folgend sogar eine Meta-Analyse ermöglichten), fragen wir uns, warum denn bis zum Schluss an der ausschließlichen Verwendung der Daten mit höchster Evidenz festgehalten wurde. Insbesondere auch vor dem Hintergrund der unter „Ziele“ genannten Abwägung von erwünschten und unerwünschten Wirkungen.

Unabhängig von der Nutzenbewertung im Einzelnen kommt in diesem Vorbericht klar zum Ausdruck, dass die zugrunde liegende Studienlage mehr als bescheiden ist (S.28). Die Datenlage sogar so gering ist, dass einzelne Vorhaben aus dem Berichtsplan, wie eine Subgruppen- oder Metaanalyse, gar nicht im vorgesehenen Umfang umgesetzt werden konnten. Auf der Basis der dargestellten Methodik wurden gerade mal 17 Arbeiten in die tatsächliche Analyse für die Nutzenbewertung eingeschlossen, obwohl bereits auch nicht randomisierte Studien mit Gruppenvergleich einbezogen wurden.

Besonders kritisch muss man diesen Umstand vor dem Hintergrund würdigen, dass die Mehrzahl der zur Datenextraktion akzeptierten und ausgewerteten Studien Ergebnisse zur **stationären Versorgung von akuten Wunden** lieferte (nur 3 (2) Studien liefern Daten aus dem ambulanten Bereich, nur 3 (2) Studien liefern Daten zu chronischen Wunden). In der **Versorgungsnotwendigkeit** spielen unserer Meinung aber gerade chronische Wunden in der

Stellungnahme Wozniak (Fortsetzung)



ambulanten Behandlung und der Überleitung eine entscheidene Rolle.

Darüber hinaus sind die Patientenpopulationen der einzelnen Studien selbst innerhalb einer scheinbar gleichen Indikationsgruppe sehr inhomogen. So sind Patienten mit einem Dekubitalgeschwür bei einer Para- oder Tetraplegie [70] gänzlich anders zu bewerten, da hier eine nervale Autoregulationsstörung eine erhebliche kausale Gewichtung hat.

Auch wenn sich im Vorbericht Vorteile der VVS bezogen auf einzelne Zielgrößen darstellen ließen, muss man erneut die schlechte Datenlage insbesondere von Studien mit einem hohen Evidenzlevel sehen. Es ist sicherlich fraglich, ob man nach dem vorangehend Geschilderten zwingend an der „Ausschließlichkeit“ der Datenextraktion von Studien mit diesem hohen Evidenzlevel festhalten muss oder gar darf.

Auf der Basis der Verfahrensordnung des G-BA vom 20.10.2005 wird unter Punkt IV – Entscheidungsfindung / § 20 Abs. (1) dargestellt, dass das Beschlussgremium in einem umfassenden Abwägungsprozess unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere der nach Evidenzkriterien ausgewerteten Unterlagen bewertet. Im § 20 Abs.(2) lässt sich lesen: „.....Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten sein. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen.....“

Zusammenfassende Bewertung:

Im Versorgungskontext eines Patienten mit einer chronischen Wunde stellt die VVS möglicherweise eine sehr relevante Therapieoption mit einem gleichzeitigen Präventionspotential bezogen auf die Infektionsverhinderung dar und das gerade vor dem Hintergrund der zunehmenden Hospital-Infektionen unterschiedlicher Art und vor dem Hintergrund einer auch politisch gewünschten zunehmenden transsektoralen Versorgung unserer Patienten.

Da (1) wenige Zielgrößenuntersuchungen des Berichts ganz vorsichtig zugunsten der VVS ausfallen oder in der Bewertung unklar bleiben, da (2) in keiner Extraktion klare zuordnungsfähige unerwünschte Wirkungen in einem beachtenswerten Umfang geschildert wurden, da (3) die eingeschlossenen Zitate im Wesentlichen Patienten mit akuten Wunden unter stationären Bedingungen darstellten, obwohl die Versorgungsnotwendigkeit nach unserer Meinung zunächst sicher Patienten mit chronischen Wunden betrifft und da (4) in den nächsten Jahren weitere Studien mit klarerem methodischen Ansatz zu erwarten sind und die aktuelle Datenlage ehedem bescheiden ist, sollte man auch im Hinblick auf Therapiealternativen (mit mindestens gleichem Wirkungsnachweis wie die VSS) eine Zulassung dieser Therapieform erwägen, die für viele Patienten eine erhebliche Versorgungsverbesserung darstellen kann und gleichzeitig hilft die viel diskutierten Qualitätseinbußen im Schnittstellenbereich einer medizinischen, transsektoralen Behandlungskette zu minimieren.

Dennoch sollte unserer Meinung die Zulassung und Vergütung gekoppelt sein an (1) einen Qualitätsnachweis des Anwenders, an (2) eine möglichst klare Indikationsliste und an (3) einen Dokumentationszwang nach einem völlig einheitlichen Muster. Alle 3 genannten Punkte würden helfen die „Qualität“ zu sichern und insbesondere die Dokumentation würde im Verlauf einer ersten Zulassungsphase für den Datenpool sorgen, der dann eine Bewertung auf der Basis der Versorgungsrealität ermöglichen würde.

Stellungnahme Wozniak (Fortsetzung)



Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln ausgefüllt vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften) (per Fax)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Bottrop, den 20.12.2005
Ort/Datum


Unterschrift 1

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.

Stellungnahme Zollmann



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

Name, Vorname, Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden:
1. Dr. Philipp Zollmann, Stellvertretender Vorsitzender

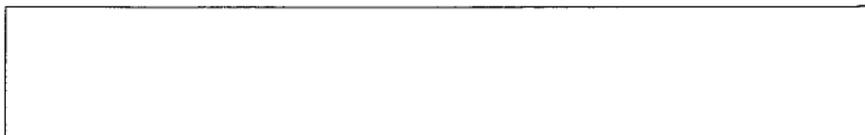
Kontakt für weitere Nachfragen:	
Institution:	Berufsverband Niedergelassener Chirurgen e.V.
Anschrift:	Geschäftsstelle: Wulfsdorfer Weg 7 Wulfsdorfer Weg 7 22359 Hamburg
Tel.-/Fax-Nr.:	040 / 60 32 91 10 – 040 / 60 32 91 18
E-Mail-Adresse:	praxis.zollmann@web.de

1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht

Version 2, Stand: 11/2005

1

Stellungnahme Zollmann (Fortsetzung)



2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):

Der BNC vertritt die Interessen der niedergelassenen Chirurgen, die zum ganz überwiegenden Anteil ambulante Patienten behandeln, zum geringeren Teil auch Patienten belegärztlich-stationär. Die Vakuumversiegelung ist eine Technik, die von vielen Chirurgen seit inzwischen fast zwei Jahrzehnten in ihren verschiedenen Entwicklungsstufen angewendet wird. Viele Chirurgen haben die Vakuumversiegelung während ihrer Weiterbildungszeit in der Klinik kennengelernt und dann später als niedergelassene Chirurgen fortgeführt. Die Vakuumversiegelung wurde in Deutschland Ende der 1980er Jahre durch den Unfallchirurgen Fleischmann (Ulm) als Vaccusealtechnik mit einer Redondrainage als Sogquelle entwickelt. In den 1990er Jahren wurde die in der heutigen Form gebräuchliche Technik der „V.A.C.-Therapie“ durch den plastischen Chirurgen Argenta (Winston-Salem, N.Carolina, USA) entwickelt.

Wesentlicher Unterschied der jüngeren amerikanischen Methode ist neben einem patentierten Komplex aller Komponenten die computergesteuerte kontrollierte transportable externe Sogquelle, die eine ambulante Behandlung mit der Methode überhaupt erst möglich macht.

Die Redonflasche als Sogquelle hat neben der für die Granulationsförderung ungünstigen hohen Sogstärken den Nachteil, dass sie ambulant nicht praktikabel ist. So kommt es häufig bereits bei kurzfristigem Einsatz der Redonflaschen zum Sogverlust, sodass mit Redons als Sogquellen kein kontinuierlicher Drainageeffekt zu erzielen ist.

Die neuere durch den Hersteller KCI produzierte Technik mit elektronisch gesteuerter Sogquelle hat die ambulante Behandlung mit Vakuumversiegelung erst ermöglicht.

Während der ursprüngliche Sinn der Methode im Abtransport von Sekreten aus Wunden durch eine topische Drainage bestand, wurden schon initial nach der Anwendung der Methode Phänomene beobachtet, die als spezifische Effekte der Methode gewertet wurden und durch andere Methoden nicht zu erzielen sind. Wesentliche Effekte sind die Granulationsförderung auch bei komplizierten Wunden. Therapieprinzipien sind der kontinuierliche Abtransport des Wundexsudats, der sogbedingte Zug an den Wundrändern, der über das Zusammenziehen der Wundränder zu einer Verkleinerung der Wundfläche führen kann, und eine verstärkte Ausbildung von kapillarisiertem Granulationsgewebe. Die Methode ermöglicht eine effektive Infektionskontrolle und eine Kontrolle von zerstörten Geweben, z.B. bei Weichteilquetschungen. Alle diese Effekte sind von klinischer Relevanz und haben eine hohe Bedeutung im chirurgischen Alltag.

Stellungnahme Zollmann (Fortsetzung)



Zunehmend wird die Vakuumversiegelung auch von nicht-operativen Disziplinen z.B. bei der Behandlung des diabetischen Fußsyndroms genutzt.

Diese komplexeren Zusammenhänge sind in vergleichenden randomisierten kontrollierten klinischen Studien sicher nur zum Teil zu beschreiben. Möglicherweise sind die oben genannten Effekte deshalb von den Autoren der IQWiG-Stellungnahme nicht erwähnt und nicht berücksichtigt worden. Neben diesem Aspekt fällt aber auf, dass verschiedene Studien aus ihrem klinischen Zusammenhang fehlinterpretiert werden. Als ein Beispiel ist hier die Bedeutung des Begriffs „Blutung“ beim Verbandswechsel zu sehen. Diese beschriebenen Blutungen sind beim Verbandswechsel typisch und kein Merkmal einer bestimmten Methode. Hier fällt auf, dass für die Bewertung grundsätzlich nur randomisierte kontrollierte Studien akzeptiert wurden, andererseits wenn es sich um sogenannte „Komplikationen“ handelt, Fallberichte akzeptiert werden. Ein weiterer Widerspruch in der Stellungnahme des IQWiG ist der Einschluss von „Studien zu Patienten mit akuten oder chronischen Hautwunden“. Die Studie von Doss, die von IQWiG untersucht und bewertet wurde, ist ebenso wie die von Armstrong keine Studie über Hautwunden. Vielmehr handelt es sich hier um komplexe Krankheitsbilder die nicht mit dem Begriff einer Hautwunde in Einklang zu bringen sind. Richtigerweise hat das IQWiG die Zielgröße „Verkürzung der Heilungszeit der Wunde“ auf das Merkmal „Veränderung der Wundfläche bzw. des Wundvolumens“ angepasst. Die Kritik, die an einzelnen Studien geübt wird, kann hier nicht nachvollzogen werden. Die Armstrong-Studie wird ebenso wie die Buttenschön-Studie verfälscht dargestellt. Auch weitere Studien sind fragwürdig kritisiert.

Andererseits werden wichtige Aspekte, die sich aus Behandlungen ergeben, ignoriert:
Ein für die ambulante Behandlung wichtiger Aspekt besteht in der Häufigkeit der Verbandswchsel. Diese können unter Anwendung der Vakuumversiegelung (VAC-Therapie) deutlich reduziert werden und sind deshalb von enormer praktischer Bedeutung.

Dieser Aspekt wurde in der IQWiG-Stellungnahme erwähnt, aber nicht selektiv geprüft.

Dabei hat der kanadische OHTAC-Bericht (16.12.2004), der dem IQWiG auch vorlag, genau diesen Effekt eines suffizienten Exsudatmanagements herausgestellt.

Im OHTAC-Bericht werden geringere Kosten für die VAC-Therapie gegenüber anderen Methoden des modernen Wundmanagements festgestellt. Kritisch wird angemerkt, daß die Applikation der Vakuumversiegelung mit der VAC-Therapie so einfach ist, dass die Gefahr gesehen wird, dass der rechtzeitige Wechsel auf ein (plastisch-) chirurgisches Verfahren zur Defektdeckung verzögert werden kann.

Diese Einschränkung ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass in Kanada (wie auch in den USA und England) die ambulante Wundbehandlung von spezialisierten Pflegefachkräften, sog. „wound nurses“ weitgehend selbständig vorgenommen wird.

Version 2, Stand: 11/2005

3

Stellungnahme Zollmann (Fortsetzung)



Dieser Aspekt ist in Deutschland irrelevant, kann aber als Argument dafür dienen, dass die Indikation für die Applikation einer Vakuumversiegelung im home care Bereich auch zukünftig eine (fach-)ärztliche sein muß.

Nicht erwähnt und nicht eingeflossen in die Beurteilung des IQWiG ist die Studie von Schwien et al. „Pressure ulcer prevalence and the role of negative pressure wound therapy in home health quality outcomes“ (Ostomy / Wound management 2005; 51 (9):47-60) ambulant behandelte (home care Patienten). In dieser Untersuchung („Prävalenzstudie“) wird u.a. eine seltenere stationäre Einweisung und eine geringere Inanspruchnahme des Notdienstes in der Gruppe der mit Vakuumversiegelung Behandelten festgestellt.

Diese Aspekte sind wie andere ökonomische in jedem Gesundheitswesen von Bedeutung und wurden vom IQWiG ignoriert.

Im Rahmen einer Nutzenbewertung einer Methode sind neben klinischen Fragestellungen und Studien auch solche zu berücksichtigen, die Antwort auf die Frage geben, welche Methode kosteneffizienter ist und welche im Rahmen des normalen Behandlungsalltags praktikabel. Untersuchungen zu dieser Fragestellung lagen dem IQWiG vor – z.B. Heinze, J ambulante Chirurgie.2003; 7: 36. IQWiG Verzeichnis S.98, Neubauer et al. J.Wound Care 2003; 12: 392-393 sind aber unverständlicherweise nicht gewürdigt oder berücksichtigt worden.

Weitere für Deutschland relevante Untersuchungen finden sich von Neubauer im Zentralblatt für Chirurgie: 2004;129; S122-S124 oder von Seiberlich, Zentralbl Chir 2004;129; S125-S128.

Weitere Studien, die bei einer Nutzenbewertung unter ökonomischer Fragestellung hätten geprüft werden müssen:

- Nord, PflegeZ.2003Jun;56(6):434-7
- Moues et al J Wound Care 2005 May; 14(5):224-7

Es ist aus der Sicht niedergelassener Chirurgen bei der Bewertung einer Methode auch wichtig, ob diese zuverlässig und einfach zu handhaben ist. Ist diese Methode auch kosteneffizienter, sind bei einer Nutzenbewertung Überlegenheiten im therapeutischen Effekt, wie er sich aus klinischen Studien herleitet nicht zusätzlich erforderlich, um den Nutzen einer Therapie zu bestätigen.

Klinische Studien, die den höchsten Ansprüchen der evidenzbasierten Medizin entsprechen, sind aus Sicht des Berufsverbandes der niedergelassenen Chirurgen medizinisch wünschenswert und notwendig. Angesichts der völlig unzureichenden Finanzausstattung der Praxen der niedergelassenen Ärzte und der zunehmenden Erlösminderung erscheint es allerdings ohne entsprechende finanzielle Unterstützung unmöglich derartige Untersuchungen aus eigener Kraft zu erstellen.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (bei Änderungsvorschlägen einschließlich Begründung unter Angabe entsprechender wissenschaftlicher Belege):

Stellungnahme Zollmann (Fortsetzung)



Substantielle Stellungnahmen, die der Form genügen und rechtzeitig eingereicht werden, finden Berücksichtigung. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im „Leitfaden zur Abgabe von Stellungnahmen“.

- Der Umfang der Stellungnahme umfasst maximal **6 DIN A4-Seiten**.
- Für alle Zitate sind **Originalpublikationen (Volltext)** beigelegt.
- Das Formblatt zur Stellungnahme ist vollständig ausgefüllt und **von allen Stellungnehmenden** unterschrieben.
- Das **Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte** liegt **für alle Stellungnehmenden** einzeln **ausgefüllt** vor.
(Anm.: Dies gilt auch für Stellungnahmen von Institutionen / Gesellschaften)

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

P.S.
Der Zeitdruck und der geforderte Formalismus machen es für einen Berufsverband von Ärzten, die mit der Arbeit am Patienten ihr Geld verdienen müssen, beinahe unmöglich, auf eine Art zu reagieren, die unseren eigenen Ansprüchen gerecht wird.

Unterschriften werden nachgereicht, da es zur Zeit keine Möglichkeit zum scannen gibt.

Ort/Datum

Unterschrift 1

Unterschrift 2

Stellungnahme Zollmann (Fortsetzung)



Unterschrift 3

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme.