

Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: N15-02
Version: 1.0
Stand: 18.12.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.02.2015

Interne Auftragsnummer:

N15-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Hyperbare Oxygenierung, Diabetischer Fuß, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Hyperbaric Oxygenation, Diabetic Foot, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) im Vergleich mit jeglicher anderer Behandlungsoption

jeweils bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (DFS) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich für den Endpunkt **Wundverschluss** ein Beleg für einen patientenrelevanten Zusatznutzen der HBO bei DFS im Vergleich zu einer alleinigen Standardwundversorgung.

Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte wie **Mortalität, Amputation (Minor- und Majoramputation), unerwünschte Wirkungen der Therapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder **Krankenhausaufenthaltsdauer** ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO bei DFS im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

Für die Endpunkte **Schmerz, kardiovaskuläre Morbidität** und **Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit** konnte keine Aussage über einen Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO bei DFS im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen abgeleitet werden, da hierfür keine Daten verfügbar waren.

Eine nach Subgruppen oder Indikationen differenzierte Nutzensaussage war mangels ausreichender Daten beziehungsweise aufgrund der geringen Ergebnissicherheit der eingeschlossenen Studien nicht möglich.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	6
4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten	9
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene	10
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	11
4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität.....	12
4.5.2 Ergebnisse zur Morbidität.....	13
4.5.2.1 Ergebnisse zum Wundverschluss.....	13
4.5.2.2 Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation).....	13
4.5.2.2.1 Ergebnisse zur Majoramputation.....	13
4.5.2.2.2 Ergebnisse zur Minoramputation.....	14
4.5.3 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	14
4.5.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	14
4.5.5 Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer.....	15
4.5.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	15
4.6 Unveröffentlichte und laufende Studien	15
4.7 Landkarte der Beleglage	16
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	17
6 Fazit	19
Details des Berichts	20
A.1 Projektverlauf	20
A.1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	20
A.1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	20
A.2 Details der Methoden	21

A.2.1 Methodik gemäß Berichtsplan	21
A.2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	21
A.2.1.1.1 Population	21
A.2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	21
A.2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	21
A.2.1.1.4 Studientypen	21
A.2.1.1.5 Studiendauer	22
A.2.1.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	22
A.2.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	22
A.2.1.2 Informationsbeschaffung	23
A.2.1.2.1 Bibliografische Recherche	23
A.2.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	23
A.2.1.2.2.1 Systematische Übersichten.....	23
A.2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	23
A.2.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	23
A.2.1.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	23
A.2.1.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	24
A.2.1.2.2.6 Information aus Anhörungen	24
A.2.1.2.3 Selektion relevanter Studien	24
A.2.1.3 Informationsbewertung.....	25
A.2.1.4 Informationssynthese und -analyse	26
A.2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	26
A.2.1.4.2 Meta-Analysen.....	26
A.2.1.4.3 Sensitivitätsanalysen	27
A.2.1.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	27
A.2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik	28
A.3 Details der Ergebnisse	29
A.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	29
A.3.1.1 Bibliografische Recherche.....	29
A.3.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	30
A.3.1.2.1 Systematische Übersichten	30
A.3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister.....	31
A.3.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	32

A.3.1.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	32
A.3.1.2.5	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	33
A.3.1.2.6	Informationen aus der Anhörung	36
A.3.1.3	Resultierender Studienpool	36
A.3.1.4	Unveröffentlichte und laufende Studien.....	37
A.3.1.5	Studiendesign und Studienpopulationen	38
A.3.1.6	Charakterisierung der Interventionen	51
A.3.1.7	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	54
A.3.2	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	54
A.3.2.1	Mortalität	55
A.3.2.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Mortalität	55
A.3.2.1.2	Ergebnisse zur Mortalität	55
A.3.2.2	Morbidität	56
A.3.2.2.1	Wundverschluss	56
A.3.2.2.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Wundverschluss.....	56
A.3.2.2.1.2	Ergebnisse zum Wundverschluss	57
A.3.2.2.2	Amputation (Minor- und Majoramputation).....	60
A.3.2.2.2.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation).....	60
A.3.2.2.2.2	Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation)	61
A.3.2.2.3	Schmerz.....	63
A.3.2.2.4	Kardiovaskuläre Morbidität	63
A.3.2.3	Unerwünschte Wirkungen der Therapie.....	64
A.3.2.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie	64
A.3.2.3.2	Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	65
A.3.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	67
A.3.2.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	67
A.3.2.4.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	69
A.3.2.5	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit.....	71
A.3.2.6	Krankenhausaufenthaltsdauer.....	71
A.3.2.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer....	71
A.3.2.6.2	Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer	72
A.4	Kommentar	74
A.4.1	Einordnung der Ergebnisse gegenüber anderen systematischen Übersichten..	74
A.4.2	Einordnung der Ergebnisse gegenüber nationalen und internationalen Leitlinien	75

A.5	Literatur	76
A.6	Studienlisten	81
A.6.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	81
A.6.2	Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten.....	82
A.6.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen.....	83
A.6.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen	87
A.7	Suchstrategien	88
A.7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	88
A.7.2	Suche in Studienregistern.....	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit.....	9
Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte	12
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	16
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	22
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien.....	31
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz ^a	32
Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen	34
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung.....	37
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.....	41
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	45
Tabelle 11: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien	49
Tabelle 12: Anzahl und Intensität der HBO-Sitzungen	51
Tabelle 13: Charakterisierung der Standardwundversorgung.....	52
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	54
Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Mortalität.....	55
Tabelle 16: Ergebnisse zur Mortalität	55
Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Wundverschluss	56
Tabelle 18: Ergebnisse zum Wundverschluss.....	57
Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Amputation (Minor- und Majoramputation)	60
Tabelle 20: Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation)	61
Tabelle 21: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen der Therapie.....	64
Tabelle 22: Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	65
Tabelle 23: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität	68
Tabelle 24: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	69
Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Krankenhausaufenthaltsdauer	71
Tabelle 26: Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer.....	72

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und des Literaturscreenings	30
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	36
Abbildung 3: Morbidität – Wundverschluss	58
Abbildung 4: Morbidität – Wundverschluss (Sensitivitätsanalyse ohne Duzgun 2008)	59
Abbildung 5: Morbidität – Majoramputation.....	62
Abbildung 6: Morbidität – Minoramputation.....	63
Abbildung 7: Unerwünschte Wirkungen der Therapie – Barotrauma der Ohren	67
Abbildung 8: Krankenhausaufenthaltsdauer – bei einer für Doctor 1992 angenommenen Standardabweichung von 10 Tagen	72
Abbildung 9: Krankenhausaufenthaltsdauer – bei einer von Faglia 1996 für Doctor 1992 übernommenen Standardabweichung	73

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATA	absolute technische Atmosphäre
DFS	diabetisches Fußsyndrom
EMA	European Medicines Agency
EUSOL	Edinburgh University Solution of Lime
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HBO	hyperbare Sauerstofftherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form 36

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.02.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) bei diabetischem Fußsyndrom beauftragt.

Das diabetische Fußsyndrom (DFS) ist eine Folgeerkrankung bei diabetischer Neuropathie und / oder Angiopathie und zeichnet sich durch eine Wunde des Fußes, d. h. unterhalb oder auf Höhe des Knöchels, aus [1,2]. Das DFS kann bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 auftreten. Die Wunden können mit Nekrosen oder Infektionen vergesellschaftet sein [2,3]. Das DFS schränkt Betroffene deutlich ein, beispielsweise in ihrer Mobilität, und vermindert die Lebensqualität erheblich [2,4,5]. Zu den schwerwiegendsten Folgen des DFS zählen Amputationen, beispielsweise im Vorfußbereich (Minoramputation) oder in Höhe des Unterschenkels (Majoramputation) [6].

Die Prävalenz des DFS bei Patienten mit Diabetes mellitus liegt in Deutschland bei ungefähr 3 % [7,8]. Im Laufe ihrer Diabeteserkrankung entwickeln 6,5 % der Männer und 7,4 % der Frauen ein DFS [9]. Eine deutsche Studie hat herausgefunden, dass bei ungefähr 70 % der Amputationen der unteren Extremitäten eine diabetische Vorerkrankung bestand [10].

Als wichtigster Risikofaktor, der zur Entstehung des DFS beiträgt, gilt die periphere diabetische Neuropathie [11,12], bei der durch die geschädigten Nerven beim Patienten die Wahrnehmung beeinflusst wird. Kleinere Traumata wie Druckstellen bei ungeeignetem Schuhwerk, Fehlbelastung oder offene Wunden werden häufig gar nicht bemerkt [11]. Dies erschwert eine frühzeitige Behandlung und fördert die Entstehung eines Fußulkus. Darüber hinaus können eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und die damit einhergehende Ischämie oder eine Mischform aus pAVK und Neuropathie die Entstehung eines DFS begünstigen [11,12]. Je nach Ausmaß der neuropathischen Schädigungen kann die Schmerzsymptomatik variieren oder sogar ganz fehlen [11,13,14]. Zur Klassifikation des DFS wird meistens die Wagner-Armstrong-Klassifikation herangezogen. Diese erfasst zum einen die Tiefe und Ausdehnung von Wunden und zum anderen das Vorhandensein von Infektion und / oder Ischämie [15,16].

Besteht eine Wunde, verheilt diese bei Diabetikern ohnehin schwer [17]. Ist darüber hinaus noch eine weitere Begleiterkrankung vorhanden, kann der Wundheilungsprozess nochmals verlangsamt sein [2]. Je nach Lokalisation, Größe und Tiefe der Wunde wird nach Diagnostik eine Standardtherapie durchgeführt. Sie besteht aus medikamentöser Behandlung, Wunddebridement, Verbänden, Druckentlastung („Off-loading“) und chirurgischen Maßnahmen [2,18]. Bei Gefäßverengungen oder -verschlüssen wird häufig eine Revaskularisation vor einem Wunddebridement durchgeführt. Die HBO wird als ergänzende Behandlungsoption empfohlen, wenn alle revaskularisierenden Maßnahmen ausgeschöpft sind und eine Amputation droht [19,20]. Vor allem für Patienten mit einem verminderten Sauerstoffgehalt im Gewebe wird eine HBO als vorteilhaft angesehen [21,22].

Die HBO besteht aus dem Atmen reinen Sauerstoffs (oder eines Luftgemisches mit einem Sauerstoffanteil über 21 %, üblicherweise jedoch 100 %) bei einem Druck, der über dem normalen atmosphärischen Druck liegt. In der praktischen Anwendung sind absolute Drücke von 2 bis 3 Bar (2 bis 3 Atmosphären absolut [ATA]) üblich. Der Patient befindet sich bei der hyperbaren Sauerstofftherapie in einer Druckkammer. Eine Therapiesitzung dauert gewöhnlich 45 bis 120 Minuten und wird täglich über einen Zeitraum von mehreren Wochen durchgeführt [22]. Abzugrenzen von der HBO, bei der die Sauerstoffaufnahme primär über die Lunge erfolgt, sind lokale Sauerstoffapplikationen, bei denen lediglich das betroffene Bein in einer Druckkammer platziert wird [23].

Das Atmen des Sauerstoffgemisches bei erhöhtem Umgebungsdruck soll einer Sauerstoffunterversorgung im Gewebe (Hypoxie) entgegenwirken [20]. Ein Großteil des Sauerstoffs im Blut ist an Hämoglobin gebunden, die Sättigung beträgt unter normalen Druckverhältnissen im arteriellen Blut 97 %. Ein geringer Teil des Sauerstoffs ist im Blutplasma gelöst. Diese gelöste Sauerstoffmenge kann durch die Erhöhung des Umgebungsdrucks (wie bei der hyperbaren Sauerstofftherapie) und die damit einhergehende Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks gesteigert werden. Auch Gewebestrukturen können so mit ausreichend Sauerstoff versorgt werden, die bei einer normalen oder eingeschränkten Sauerstoffspannung nicht erreicht werden. Durch die Anhebung des Sauerstoffpartialdrucks in den Körpergeweben soll die Sauerstoffversorgung maximiert werden und dadurch die Funktionsfähigkeit des Gewebes verbessert werden, um die Wundheilung anzuregen [24,25].

Zu den Nebenwirkungen der hyperbaren Sauerstofftherapie zählen beispielsweise Barotraumen und Rupturen des Trommelfells, Reizungen der Atemwege und temporäre Sehstörungen [26]. Insgesamt jedoch liegt die Rate der Nebenwirkungen heute bei unter 2 %, und die Therapie mit hyperbarem Sauerstoff gilt somit als sicher [27].

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich mit jeglicher anderen Behandlungsoption

jeweils bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patienten mit diagnostiziertem diabetischem Fußsyndrom. Die Prüfintervention bildete die hyperbare Sauerstofftherapie. Bezüglich der Vergleichsintervention war keine Einschränkung gegeben.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität, insbesondere
 - Wundverschluss,
 - Amputation (Minor- und Majoramputation),
 - Schmerz,
 - kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle),
- unerwünschte Wirkungen der Therapie,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens),
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit,
- Krankenhausaufenthaltsdauer.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database. Die Suche fand am 15.05.2015 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden und vom G-BA übermittelte Unterlagen gesichtet. Zudem wurden die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Recherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern, durch den G-BA übermittelten Unterlagen und

potenziell relevanter Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Um den Zusatznutzen der HBO im Hinblick auf einen Wundverschluss mit vollständiger Re-Epithelisierung und ohne möglichen Einfluss einer Begleittherapie beurteilen zu können, blieben Effekte durch plastisch-chirurgische Wundverschlüsse (beispielsweise nach einer Wundnaht, einer Hauttransplantation oder einer Lappenplastik) unberücksichtigt.

Waren darüber hinaus in einer Studie mehrere Auswertungszeitpunkte angegeben, so flossen primär die Ergebnisse nach 3 bis 9 Monaten in die jeweilige Meta-Analyse und die Schlussfolgerung ein. Dies sollte gewährleisten, dass die studienübergreifende Auswertung diejenigen Zeitabschnitte umfasst, in denen erwartet wird, dass sich therapiebedingte Unterschiede zeigen, sofern diese vorhanden sind.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten eine Gesamtzahl von 303 zu screenenden Treffern. 239 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Recherche verblieben damit 64 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 44 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Bei 10 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichtsarbeiten, die im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden. Die verbliebenen 10 Vollpublikationen zu 8 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Informationen aus Autorenanfragen flossen in die Bewertung ein. Durch die Suche in Studienregistern wurden 2 abgeschlossene Studien ohne bisherige Ergebnispublikation und 3 laufende Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung wurden insgesamt 8 randomisierte kontrollierte Studien und 10 zugehörige Vollpublikationen (Abidia 2003 [28], Doctor 1992 [29], Duzgun 2008 [30], Faglia 1996 [31], Kessler 2003 [32], Khandelwal 2013 [33], Löndahl 2010 [34-36] und Ma 2013 [37]) als relevant identifiziert. Die HBO erfolgte in allen Studien in der Interventionsgruppe als zusätzliche Maßnahme zu einer Standardwundversorgung, die Kontrollgruppe erhielt in allen Studien die jeweilige Standardwundversorgung. Die Studiencharakteristika sind im Folgenden für jede Studie einzeln dargestellt.

In der Studie **Abidia 2003** wurden 18 diabetische Patienten mit einem im Median seit 6 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 9 (Kontrollgruppe) Monaten bestehenden ischämischen Fußulkus Wagner-Grad I und II und vorliegender Neuropathie randomisiert. Die ambulante Durchführung der Studie erfolgte zwischen April 1999 und April 2001 in England. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 72 (Interventionsgruppe) und 70 (Kontrollgruppe) Jahren und die Tiefe der Ulzera betrug im Mittel 2,3 mm in der HBO- und 1,6 mm in der Kontrollgruppe. Die Interventionsgruppe absolvierte insgesamt 30 HBO-Sitzungen (à 90 Minuten bei 2,4 ATA) über 6 Wochen. Die Kontrollgruppe erhielt dabei ebenfalls eine zusätzliche Überdrucktherapie, jedoch mit normaler Raumluft (Sham-Behandlung). 2 Studienabbrecher wurden nicht in die finale Analyse einbezogen, sodass die Auswertung nach 6 Wochen sowie nach 6 und 12 Monaten nur für 16 Patienten vorlag.

Die Studie **Doctor 1992** wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren in Indien durchgeführt und war 1992 der erste publizierte RCT zur HBO bei DFS. Insgesamt wurden 30 stationär aufgenommene diabetische Patienten mit einer chronischen Fußläsion und einem Durch-

schnittsalter von 56 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 60 (Kontrollgruppe) Jahren eingeschlossen und bis zum Ende ihres Krankenhausaufenthaltes nachbeobachtet. Eine exakte Angabe des Auswertungszeitpunktes fand sich hierbei nicht. Etwa 20 % der Studienteilnehmer wiesen eine Neuropathie beziehungsweise einen nicht tastbaren distalen Puls auf. Mit 4 Sitzungen über jeweils 45 Minuten (bei 3 ATA) innerhalb von 2 Wochen wurde eine deutlich kürzere Behandlungsdauer als in den anderen Studien gewählt. Aufgrund fehlender Angaben bleibt jedoch unklar, welche Ulkus-Schweregrade eingeschlossen wurden, wie viele Patienten die jeweiligen Behandlungsgruppen beinhalteten und nach welcher Nachbeobachtungsdauer der endgültige Wundstatus für die Analyse erhoben wurde.

Bei **Duzgun 2008** wiesen alle zwischen Januar 2002 und Ende 2003 in der Türkei rekrutierten 100 diabetischen Studienteilnehmer eine infizierte diabetische Fußläsion Wagner-Grad II bis IV auf, die trotz adäquater Wundbehandlung seit mindestens 4 Wochen nicht abgeheilt war. Der Anteil an Patienten mit Neuropathie und / oder Angiopathie wird nicht berichtet. Die stationär aufgenommenen Patienten im Alter von durchschnittlich 58 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 63 (Kontrollgruppe) Jahren wurden zu gleichen Teilen der HBO- (30 bis 45 Behandlungen à 90 Minuten bei 2 bis 3 ATA über 20 bis 30 Tage) und der Kontrollgruppe ohne zusätzliche hyperbare Therapie zugeordnet. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer lag mit gruppenübergreifend 92 Wochen deutlich höher als in den anderen Studien. Neben den selbstständig abgeheilten Ulzera berichtet Duzgun 2008 auch die Anzahl an plastisch-chirurgischen Wundverschlüssen. Diese wurden für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht betrachtet.

Faglia 1996 randomisierte in einem Einschlusszeitraum von August 1993 bis August 1995 (Italien) 70 stationär aufgenommene Patienten mit einem mittleren Alter von 62 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 66 (Kontrollgruppe) Jahren mit diabetischen Ulzera Wagner-Grad II bis IV und nahm davon 68 Patienten in die Analyse auf. Nahezu alle Studienteilnehmer litten unter einer Neuropathie, und der mittlere Knöchel-Arm-Index lag bei rund 0,65, was auf eine mittelschwere pAVK hinweist. Die Kontrollgruppe erhielt eine Standardwundversorgung, die Interventionsgruppe absolvierte zusätzlich durchschnittlich 38 HBO-Sitzungen à 90 Minuten bei 2,2 bis 2,5 ATA. Zudem erhielten jeweils 13 Patienten beider Gruppen begleitend zur Therapie gemäß Protokoll eine periphere vaskuläre Behandlung (perkutane transluminale Angioplastie oder Bypassoperation). Eine unklare Nachbeobachtungsdauer und nicht eindeutig definierte Auswertungszeitpunkte erschwerten die Interpretation der Ergebnisse.

In der französischen Studie **Kessler 2003** wurden im gesamten Kalenderjahr 1999 ausschließlich diabetische Patienten mit nicht ischämischen Ulzera Wagner-Grad I bis III und ohne lokale Infektion betrachtet, die seit mindestens 3 Monaten bestanden und eine Wundtiefe von weniger als 2 mm besaßen. Die 28 randomisierten Studienteilnehmer waren im Mittel 60 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 68 (Kontrollgruppe) Jahre alt und wiesen alle eine sensomotorische Neuropathie auf. Ein Patient der Interventionsgruppe brach die Studie mit Otitis nach Barotrauma vor Abschluss der 20 stationär durchgeführten HBO-Behandlungen (à

90 Minuten bei 2,5 ATA über 2 Wochen) ab und blieb in der Analyse nach 30 Tagen unberücksichtigt.

Die dreiarmige Studie **Khandelwal 2013** wurde im Zeitraum von Dezember 2007 bis März 2009 in Indien durchgeführt. Es wurden 60 diabetische Patienten mit einem Durchschnittsalter von nur etwa 43 bis 45 Jahren und ohne bestehende Durchblutungsstörungen der proximal zum Ulkus gelegenen Arterien eingeschlossen. Angaben zum Vorliegen oder Schweregrad einer Neuropathie fanden sich in der Publikation nicht. Die Studienteilnehmer litten seit mindestens 8 Wochen an diabetischen Ulzera Wagner-Grad III bis IV und wurden entweder mit bis zu 30 HBO-Sitzungen à 60 Minuten bei 2,5 ATA und einer Wundversorgung ohne Antiseptika oder alleinig mit antiseptischen Fußbädern mit EUSOL (Edinburgh University Solution of Lime) sowie einer Wasserstoff-Peroxid- und Povidon-Iod-Applikation behandelt. Der dritte Behandlungsarm mit thrombozytären Wachstumsfaktoren als Wundgel wurde im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt, da diese Form der Behandlung in Deutschland nicht als medizinischer Standard gilt. Die Durchführung der Studie erfolgte entweder stationär oder ambulant und die Auswertung erfolgte nach Abschluss der Therapie nach 10 Wochen oder bei vorzeitigem Wundverschluss.

In der Studie **Löndahl 2010** wurden 94 diabetische Patienten mit einem medianen Alter von 69 (Interventionsgruppe) und 68 (Kontrollgruppe) Jahren und mit einem im Median 9 beziehungsweise 10 Monate bestehenden Fußulkus Wagner-Grad I bis V randomisiert. Bei Studieneinschluss wurde geprüft, ob eine adäquate distale Perfusion gewährleistet oder eine vorliegende periphere Angiopathie nicht rekonstruierbar ist. Der mediane Zehenblutdruck lag bei 50 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 55 (Kontrollgruppe) mmHg, Angaben zum Vorliegen einer Neuropathie finden sich nicht. Die ambulante Durchführung der Studie erfolgte zwischen Juni 2002 und Juni 2009 in Schweden. Beide Gruppen erhielten über 8 bis maximal 10 Wochen (bis zu) 40 Behandlungen einer Überdrucktherapie mit 2,5 ATA (à 85 Minuten) – die Interventionsgruppe mit reinem Sauerstoff, die Kontrollgruppe anstelle dessen mit normaler Raumluft (Sham-Behandlung). 4 im Studienverlauf verstorbene Patienten wurden nicht in die Analyse einbezogen, sodass die Auswertung zu Wundverschluss und Amputation nach 12 Monaten nur für 90 Patienten vorliegt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität am Ende der Studie wurde lediglich für die 71 Patienten, die im Studienverlauf mindestens 35 HBO-Sitzungen absolviert hatten, erhoben. Eine im Studienprotokoll geplante Auswertung nach 24 Monaten wurde bisher nicht berichtet.

Die chinesische Studie **Ma 2013** betrachtete von Januar 2010 bis Januar 2012 insgesamt 36 diabetische Patienten im Alter von rund 60 Jahren mit einem im Mittel seit etwa 11 Monaten in der Interventionsgruppe und seit etwa 14 Monaten in der Kontrollgruppe bestehenden nicht ischämischen Fußulkus Wagner-Grad I bis III. Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Patienten wurden unmittelbar nach Abschluss der 20 stationären HBO-Behandlungen (à 90 Minuten bei 2,5 ATA) der Interventionsgruppe nach 2 Wochen ausgewertet. Die Kontrollgruppe erhielt in diesen 2 Wochen lediglich eine Standardwundversorgung. Der jeweilige Patientenanteil mit Neuropathie und / oder Angiopathie ist nicht berichtet.

4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten

Für den vorliegenden Bericht konnten Daten aus insgesamt 8 eingeschlossenen Studien und 10 Vollpublikationen für die Endpunkte Mortalität, Morbidität, unerwünschte Wirkungen der Therapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankenhausaufenthaltsdauer extrahiert werden. Unter dem Endpunkt Morbidität werden die identifizierten Ereignisse zum Wundverschluss sowie zur Minor- und Majoramputation dargestellt.

Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Schmerz, kardiovaskuläre Morbidität und Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit wurden nicht identifiziert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit

Studie	Endpunkte								
	Mortalität	Morbidität			Schmerz	Kardiovaskuläre Morbidität	Unerwünschte Wirkungen der Therapie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit
Abidia 2003	–	●	●	–	–	● ^a	○ ^b	–	–
Doctor 1992	–	–	●	–	–	○	–	–	●
Duzgun 2008	–	●	●	–	–	–	–	–	–
Faglia 1996	–	–	●	–	–	● ^a	–	–	●
Kessler 2003	–	●	–	–	–	● ^a	–	–	– ^c
Khandelwal 2013	–	● ^d	– ^e	–	–	–	–	–	–
Löndahl 2010	○	●	●	–	–	● ^a	○ ^b	–	–
Ma 2013	○ ^f	●	● ^f	–	–	● ^a	–	–	– ^c

–: Keine Daten vorhanden oder verwendbar; ○: Daten vorhanden und verwendbar; ●: Daten in Meta-Analyse berücksichtigt

a: Die Meta-Analyse wurde für das Barotrauma der Ohren als unerwünschte Wirkung durchgeführt.

b: Aufgrund der fehlenden numerischen Angaben wurden die Ergebnisse nicht metaanalytisch zusammengefasst.

c: Nach Abschluss der zweiwöchigen HBO-Behandlungsdauer wurden die Patienten unabhängig vom jeweiligen Wund- und Gesundheitsstatus aus dem Krankenhaus entlassen. Daher können diese Angaben für den Endpunkt Krankenhausaufenthaltsdauer nicht verwendet werden.

d: In dieser Studie wurde neben dem Wundverschluss auch die Dauer bis zum Wundverschluss betrachtet. Die Daten zur Dauer bis zum Wundverschluss bezogen sich allein auf die Patienten, die einen erfolgreichen Wundverschluss erzielt hatten, sodass diese Daten aufgrund des Nichtberücksichtigungsanteils von mehr als 30 % nicht in die Auswertung einfließen konnten.

e: Der Endpunkt wird ausschließlich im Titel und Hintergrundteil der Publikation, nicht aber im Methoden- oder Ergebnisteil genannt. Es sind keine Ergebnisdaten vorhanden.

f: Die Endpunkte Mortalität und Amputation werden lediglich als unerwünschtes Ereignis berichtet.

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Auf Studienebene wurde nur die Studie Löndahl 2010 mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Dies war auch die einzige Studie, für die ein Registereintrag und ein publiziertes Studienprotokoll verfügbar waren. Alle anderen 7 Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Bei ihnen blieb zumeist unklar, ob eine verdeckte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen (Allocation Concealment) gewährleistet war und ob die Patienten und behandelnden Personen verblindet waren. Dies erhöht das Risiko einer selektiven Zuteilung zu den Gruppen und einer möglichen Ungleichbehandlung insbesondere in der Standardwundversorgung der beiden Studienarme. Zudem blieb für diese Studien aufgrund der fehlenden Studienprotokolle und / oder Studienregistereinträge eine ergebnisunabhängige und vollständige Berichterstattung unklar.

In keiner der 10 Publikationen wird die Erzeugung der Randomisierungssequenz im Detail dargestellt und zumeist lediglich auf eine Randomisierungstabelle verwiesen. Für welchen Personenkreis diese Tabelle zugänglich war und inwieweit hierdurch die Gruppenzuteilung der rekrutierten Patienten vorhersehbar war, wird nicht dargelegt und konnte nur für die Studie Faglia 1996 mittels einer Autorenanfrage geklärt werden. Eine verdeckte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen anhand von versiegelten Umschlägen wird nur in den Studien Abidia 2003 und Löndahl 2010 berichtet. Ob diese Umschläge durchnummeriert und blickdicht waren, blieb trotz Autorenanfragen unklar. Zudem wurde nur in diesen beiden Studien als Ergänzung zu der Standardwundbehandlung eine Scheintherapie mit hyperbarer Raumluft durchgeführt, um die beteiligten Patienten und die behandelnden Personen hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit zu verblinden.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Mortalität, Wundverschluss, Amputation (Minor- und Majoramputation) und zu unerwünschten Wirkungen der Therapie wurde ebenfalls nur für Löndahl 2010 als niedrig bewertet. Bei den übrigen 7 Studien führten (neben dem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene) die zumeist fehlende Verblindung der auswertenden Personen und das damit einhergehende Risiko einer verzerrten Erfassung der Ergebnisse (Detection Bias), eine unklare Anzahl an ausgewerteten Personen und / oder fehlende Angaben zur Nachbeobachtungsdauer und zu den Auswertungszeitpunkten der Behandlungsgruppen zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden beide Studien, die diesen Endpunkt berichten (Abidia 2003 und Löndahl 2010), mit einem hohen Verzerrungspotenzial eingestuft. Abidia 2003 berichtet die Ergebnisse nur im Fließtext ohne Angabe der numerischen Skalenwerte. Auch Auswertungszeitpunkte und Ergebnisse für die beiden Studienabbrecher fehlen in dieser Beschreibung. Zudem wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als hoch eingestuft. Löndahl 2010 hingegen wertete für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lediglich 71 Patienten mit mindestens 36 HBO-Sitzungen und somit nur etwa 76 % der Gesamtpopulation aus. Zudem beschränkt sich die Studie auf eine grafische Darstellung der Ergebnisse ohne berichtete Effekte, was eigene Be-

rechnungen notwendig macht und somit die Beurteilung möglicher Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erschwert.

Die beiden Studien, die Angaben zur Krankenhausaufenthaltsdauer machen (Doctor 1992 und Faglia 1996), wiesen aufgrund fehlender Angaben zur Verblindung der auswertenden Personen und der unklaren Anzahl an analysierten Patienten (Doctor 1992) analog zu der Einschätzung auf Studienebene auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial auf. In beiden Studien finden sich zudem keine Informationen, inwieweit die Personen, die über eine Entlassung aus dem Krankenhaus entschieden, hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren und ob es objektive Entscheidungsparameter für die Entlassung gab.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die Auswertungszeitpunkte der berichteten Ergebnisse variieren zwischen 2 (Ma 2013) und (im Mittel) 92 (Duzgun 2008) Wochen nach Studienbeginn. Für 2 der 8 Studien (Doctor 1992 und Faglia 1996) bleiben die Dauer der Nachbeobachtung und somit auch die jeweiligen Auswertungszeitpunkte unklar. Für die bei Löndahl 2010 vor Studienbeginn geplante Analyse nach 24 Monaten fanden sich keine Daten.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Tabelle 2) werden zumeist ohne Differenzierung nach Ulkus-Schweregrad, Alter oder Geschlecht der Patienten berichtet. Lediglich 2 Studien stellen die Ergebnisse für die Rate an Wundverschlüssen (Duzgun 2008) und Amputationen (Duzgun 2008; Faglia 1996 nur für Majoramputationen) gruppiert nach Wagner-Grad dar.

Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse
Mortalität	Es erfolgte keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers, da nur eine der beiden Studien Ereignisse berichtet. Darin zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
Morbidität	
Wundverschluss	OR 2,82; 95 %-KI [1,45; 5,5], p = 0,002 ^a
Amputation	Major-Amputation: heterogene Datenlage, keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers
	Minor-Amputation: heterogene Datenlage, keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers
Schmerz	keine Daten berichtet
Kardiovaskuläre Morbidität	keine Daten berichtet
Unerwünschte Wirkungen der Therapie	Barotrauma der Ohren ^b : OR 3,45; 95 %-KI [0,55; 21,79], p = 0,188
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Es erfolgte keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers, da nur eine Studie numerische Ergebnisse berichtet. Darin zeigte sich nur für die Dimension „emotionale Rollenfunktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der HBO.
Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	keine Daten berichtet
Krankenhausaufenthaltsdauer	Hedges' g = -0,35 (95 %-KI [-0,75; 0,05]); p = 0,084 ^c
a: Der Effektschätzer wurde mittels einer Sensitivitätsanalyse ohne die extremen Werte der Studie von Duzgun 2003 ermittelt. b: Das Barotrauma der Ohren wurde als einzige aufgetretene unerwünschte Wirkung in mehreren Studien berichtet. c: Um die fehlenden Angaben zur Varianz von Doctor 1992 zu ersetzen, wurden Ersetzungsverfahren angewandt. In dieser Analyse wurde eine Standardabweichung von 10 Tagen angenommen. HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio	

4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität

Nur 2 der 8 Studien berichten Ergebnisse zur Mortalität (Löndahl 2010 und Ma 2013). Während bei Löndahl 2010 bis zur Analyse nach 12 Monaten 1 Patient in der HBO-Gruppe verstarb und 3 Patienten in der Kontrollgruppe verstarben, traten bei Ma 2013 innerhalb der zweiwöchigen Studiendauer keine Todesfälle auf. Daher wurde für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt. Da der Anteil der aufgetretenen Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen der Löndahl-2010-Studie nicht statistisch signifikant unterschiedlich ist (p = 0,298), zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

4.5.2 Ergebnisse zur Morbidität

4.5.2.1 Ergebnisse zum Wundverschluss

Der Endpunkt Wundverschluss wird in 6 Studien berichtet (Abidia 2003, Duzgun 2008, Kessler 2003, Khandelwal 2013, Löndahl 2010, Ma 2013). In der Studie Ma traten im Gegensatz zu den übrigen Studien keine Ereignisse und damit auch kein Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Wegen der geringen Patientenzahlen hat dies für die Bewertung insgesamt aber keine nennenswerte Bedeutung. In der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse von insgesamt 309 Patienten mit der Standardwundversorgung als Vergleichstherapie trat bei gleicher Effektrichtung eine substantielle Heterogenität ($I^2 = 63,8 \%$) auf, sodass kein Gesamteffekt geschätzt wurde. In dieser Meta-Analyse ragte der statistisch signifikante Effektschätzer der Studie Duzgun 2008 mit einem im Vergleich zu den übrigen 5 Studien extremen Wert bei gleicher Effektrichtung heraus. Zudem überdeckte das 95 %-Prädiktionsintervall den Nulleffekt. In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Studie Duzgun 2008 ausgeschlossen. Hier waren die Effektschätzer der übrigen Studien nun homogen und es trat keine Heterogenität auf. Der Gesamtschätzer für die 5 Studien mit insgesamt 209 Patienten ist statistisch signifikant, und das Odds Ratio (OR) von 2,82 (95 %-Konfidenzintervall [KI] [1,45; 5,5]) zeigt hinsichtlich der Wundverschlüsse einen deutlichen Vorteil der HBO im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die einzige Studie dieser Analyse, die eine hohe qualitative Ergebnissicherheit besitzt (Löndahl 2010), zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der HBO ($p = 0,03$). Daher ergibt sich für den Endpunkt Wundverschluss ein Beleg für einen patientenrelevanten Zusatznutzen der HBO im Vergleich zu einer Standardwundversorgung.

4.5.2.2 Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation)

4.5.2.2.1 Ergebnisse zur Majoramputation

In 6 Studien werden Ergebnisse zu Amputationsraten berichtet (Abidia 2003, Doctor 1992, Duzgun 2008, Faglia 1996, Löndahl 2010, Ma 2013). Für die Majoramputationsraten zeigt sich schweregradübergreifend in 3 der 6 Studien (Doctor 1992, Duzgun 2008 und Faglia 1996) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der HBO. In einer nach Ulkus-Schweregraden differenzierten Auswertung von Duzgun 2008 traten alle beobachteten Majoramputationen in der Vergleichsgruppe und ausschließlich bei Patienten mit Ulzera Wagner-Grad IV auf. Auch bei Faglia 1996 unterschieden sich die Gruppen nur bei Patienten mit Ulzera Wagner-Grad IV, dem höchsten eingeschlossenen Schweregrad, statistisch signifikant voneinander zugunsten der HBO.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse aus diesen 6 Studien mit 342 Patienten trat eine substantielle Heterogenität ($I^2 = 54,7 \%$) auf, sodass kein Gesamteffekt geschätzt wurde. Da das 95 %-Prädiktionsintervall das OR von 1 beinhaltet, kann nicht auf einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt geschlossen werden.

Die einzige Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Löndahl 2010) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,531$). Insgesamt zeigt sich ein nicht gerichtetes Ergebnis und somit kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

4.5.2.2 Ergebnisse zur Minoramputation

In 5 der 6 Studien (Abidia 2003, Doctor 1992, Faglia 1996, Löndahl 2010, Ma 2013), die den Endpunkt Minoramputation berichten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nur in der Studie Duzgun 2008 fällt die Amputationsrate der HBO-Gruppe für alle untersuchten Schweregrade statistisch signifikant niedriger aus. In der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse aus 6 Studien mit 342 Patienten wurde wegen einer erheblichen Heterogenität ($I^2 = 80,9\%$) kein gemeinsamer Schätzer berechnet. Da das 95 %-Prädiktionsintervall das OR von 1 beinhaltet, kann nicht auf einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt geschlossen werden.

Die einzige Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Löndahl 2010) zeigt für den Endpunkt Minoramputation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,882$). Insgesamt zeigt sich ein nicht gerichtetes Ergebnis und somit kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

4.5.3 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

In 6 der 8 eingeschlossenen Studien (Abidia 2003, Doctor 1992, Faglia 1996, Kessler 2003, Löndahl 2010, Ma 2013) finden sich Angaben zu unerwünschten Wirkungen der Therapie. Da das Barotrauma der Ohren als einzige unerwünschte Wirkung in mehreren Studien berichtet wird, wurden die Ergebnisse aus 5 Studien (Abidia 2003, Faglia 1996, Kessler 2003, Löndahl 2010 und Ma 2013) mit 244 Patienten metaanalytisch zusammengefasst. Hierbei zeigte sich keine Heterogenität ($I^2 = 0$). In 2 dieser 5 Studien (Abidia 2003 und Löndahl 2010) erhielten 54 Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls eine hyperbare Therapie. Dennoch traten die beobachteten Barotraumen ausschließlich bei Patienten nach einer HBO auf.

In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigen weder der gepoolte Effekt (OR = 3,45 (95 %-KI [0,55; 21,79])) noch die Ergebnisse der in den Bericht eingeschlossenen Einzelstudien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich hinsichtlich des Barotraumas der Ohren kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

4.5.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nur in 2 Studien berichtet (Abidia 2003 und Löndahl 2010). In der Studie Abidia 2003 werden hierzu nur qualitative Aussagen

im Fließtext getroffen. Numerische Angaben der Ergebnisse zur Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und des Short-Form-36(SF-36)-Fragebogens werden dabei nicht berichtet. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Studienverlauf und am Studienende wird seitens der Autoren nicht gesehen. In der Studie Löndahl 2010 hingegen wurden mithilfe des SF-36-Fragebogens nur etwa 76 % der Gesamtpopulation, die mindestens 36 hyperbare Behandlungen erhalten hatten, ausgewertet. Unter den 8 Dimensionen und 2 Summenskalen wird lediglich für die Dimension emotionale Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der HBO berichtet. Anhand der zugehörigen grafischen Ergebnisdarstellung war kein eindeutiges, sondern nur ein näherungsweise Ablesen der Lebensqualitätsdaten und somit eine näherungsweise Berechnung der Effekte möglich.

Aus diesen Gründen erfolgte für diesen Endpunkt keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse und es findet sich kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

4.5.5 Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Lediglich in 2 Studien (Doctor 1992 und Faglia 1996) fanden sich Angaben zur tatsächlich benötigten Krankenhausaufenthaltsdauer. In beiden Studien zeigt sich eine nicht statistisch signifikant kürzere Verweildauer von im Mittel etwa 7 Tagen aufseiten der HBO- gegenüber der Kontrollgruppe.

Da für die Beobachtungen von Doctor 1992 keine Angaben zur Varianz vorlagen, wurden für die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse Ersetzungsverfahren mit unterschiedlichen Annahmen angewendet. Unter beiden Annahmen für die Studie Doctor 1992 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hedges' g von $-0,35$ (95 %-KI $[-0,75; 0,05]$) beziehungsweise $-0,23$ (95 %-KI $[-0,62; 0,17]$)). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

4.5.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Schweregrad des DFS und Intensität der HBO waren mangels ausreichender Daten und aufgrund der geringen Ergebnissicherheit der eingeschlossenen Studien nicht möglich.

4.6 Unveröffentlichte und laufende Studien

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden 2 unveröffentlichte Studien [38,39], die bereits 2013 abgeschlossen wurden, sowie 3 laufende Studien identifiziert [40-42], die für den vorliegenden Bericht potenziell relevant sein können.

Die Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie O'Reilly [38] wird für Anfang 2016 erwartet und soll nach Möglichkeit im Zuge der Nachrecherche vor Erstellung des Abschlussberichts in diese Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Die Datenerhebung der Studie Chen [39]

wurde laut Studienregister bereits im Juni 2013 abgeschlossen. Eine Publikation der Ergebnisse konnte jedoch nicht identifiziert werden, und eine Autorenanfrage hierzu blieb unbeantwortet. Die laufende DAMOCLES-Studie [40] wird erst Ende 2016 abgeschlossen sein und kann daher voraussichtlich nicht für den Abschlussbericht berücksichtigt werden. Die laufende Studie von Slade / Sevilla [41] wurde laut Autorenanfrage nach dem Einschluss von nur einem Patienten unterbrochen, und es bleibt unklar, ob die Studie weitergeführt oder abgebrochen wird. Die laufende Studie von Smolle-Juettner [42] hat laut Registereintrag bisher noch nicht mit der Patientenrekrutierung begonnen, und das geplante Studienende ist mit Oktober 2017 festgelegt.

Für 2 (O'Reilly und DAMOCLES) dieser Studien wurde im Rahmen der bibliografischen Recherche ein Studienprotokoll [43,44] identifiziert. In 3 (O'Reilly, Slade / Sevilla und Smolle-Juettner) dieser 5 Studien ist eine Verblindung der Kontrollgruppe durch eine Sham-Behandlung in Ergänzung zu der Standardwundversorgung vorgesehen.

Ob die Ergebnisse dieser 5 Studien mit ursprünglich geplanten 612 Patienten geeignet sind, zur Beantwortung der Fragestellung des vorliegenden Berichts beizutragen, kann erst bei Vorliegen der Daten abschließend beantwortet werden. Ob und wann genau diese Ergebnisse verfügbar sein werden, ist derzeit nicht hinreichend bekannt.

4.7 Landkarte der Beleglage

In der folgenden Tabelle 3 wird die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Mor- talität	Morbidität					Uner- wünschte Wir- kungen der Therapie	Gesund- heitsbe- zogene Lebens- qualität	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegete- dürftigkeit	Kranken- haus- aufent- halts- dauer
	Wundverschluss	Amputation		Schmerz	Kardiovasku- läre Morbidität				
		Minor- amputation	Major- amputation						
↔	↑↑	↑↓	↑↓	-	-	↔	↔	-	↔
↑↑: Beleg für einen Zusatznutzen der HBO im Vergleich zu einer Standardwundversorgung ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen, homogenes Ergebnis ↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen, heterogenes Ergebnis -: keine Daten berichtet HBO: hyperbare Sauerstofftherapie									

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Die vorliegende Nutzenbewertung zeigt, dass die ergänzende HBO bei DFS den vollständigen Wundverschluss und damit die Wundheilung im Vergleich zu einer alleinigen Standardwundversorgung deutlich begünstigt. Für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte, für die Daten vorlagen, konnte hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden abgeleitet werden. Zum einen lagen häufig keine signifikanten Ergebnisse vor, zum anderen hatte der überwiegende Teil der Studien methodische Schwächen und es fanden sich deutliche klinische Unterschiede. Neben der Variation in den Einschlusskriterien erschweren die sehr unterschiedlichen Auswertungszeitpunkte die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse. Zudem wird das Verzerrungspotenzial durch die unklare verdeckte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen und das damit einhergehende Risiko eines Selektionsbias und einer systematischen Verschiebung der Therapieeffekte erhöht. Die zumeist fehlende Verblindung könnte Ungleichbehandlungen zwischen den Vergleichsgruppen und somit ausgeprägte Verzerrungen zur Folge haben.

Anders als die übrigen eingeschlossenen Studien berichten die beiden frühesten Studien (Doctor 1992 und Faglia 1996) den Wundverschluss als zentrales patientenrelevantes Behandlungsziel nicht. Jedoch lag der Fokus von Faglia 1996 auf der Vermeidung von Majoramputationen bei überwiegend höheren Schweregraden, und Doctor 1992 betrachtete primär den Surrogatendpunkt der bakteriellen Besiedelung des Ulkus und die Reduktion der Amputationsraten durch die zusätzliche HBO. Da beide Studienautoren zudem andere Endpunkte mit statistisch nicht signifikanten Ergebnissen aufführen, ist kein selektives Berichten oder ein Publikationsbias für den Endpunkt Wundverschluss zu vermuten.

Obgleich der Endpunkt Wundverschluss in 6 der 8 Studien erhoben wurde und sich ein Beleg ergab, dass die zusätzliche HBO bei Patienten mit DFS die Rate an vollständigen Wundverschlüssen statistisch signifikant erhöht, findet sich nur in 3 Studien eine Definition dieses Endpunktes. Abidia 2003 und Löndahl 2010 sahen das Ziel des Wundverschlusses erreicht, sobald eine vollständige Epithelisierung des Ulkus vorliegt. Duzgun 2008 hingegen unterschied lediglich zwischen einem Wundverschluss mit und ohne eine zusätzliche plastisch-chirurgische Behandlung. Bezüglich der Beständigkeit der eingetretenen Wundverschlüsse und des Behandlungseffektes kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage erfolgen. In keiner der Studien wurde die Belastbarkeit der neu gebildeten Haut oder die Rezidivrate der Ulzera untersucht. Einzig Löndahl 2010 verlangte ein Fortdauern der geschlossenen Wunde bis zur nächsten Visite nach 1 bis 3 Monaten, damit das abgeheilte Ulkus als vollständiger Wundverschluss gezählt werden konnte.

Die in den Meta-Analysen zur Minor- und Majoramputation aufgetretene Heterogenität könnte darin begründet sein, dass sich das Patientenspektrum zwischen den Studien deutlich unterscheidet. So lag der Anteil der Patienten mit Gangrän oder Nekrose (Wagner-Grad IV) in den Studien von Duzgun 2008 und Faglia 1996 bei 45 % beziehungsweise 62 %, während die Studien Abidia 2003 und Ma 2013 keine solchen Patienten einschlossen. Wie erwartbar

waren in diesen beiden letztgenannten Studien nur wenige Amputationen erforderlich. Dagegen lagen die Gesamtamputationsraten (Major- oder Minor-, gruppenübergreifend) in den Studien Duzgun 2008 und Faglia 1996 bei 45 % und 69 %. Dennoch zeigen auch die Ergebnisse dieser 2 Studien ein untereinander teilweise widersprüchliches Ergebnis in der Richtung und Stärke ihrer Effekte. Ein Zusammenhang zwischen dem Wagner-Grad und dem Effekt der HBO auf die Amputationsrate lässt sich hierüber nicht feststellen. Inwieweit die zusätzliche HBO zu einer möglichen Verschiebung von Major- zu Minoramputationen und somit zu einer geringeren Beeinträchtigung der Patienten in ihrer Mobilität führt, konnte auf Basis der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

In den 5 eingeschlossenen Studien, die Daten zu unerwünschten Wirkungen der HBO berichten, betrug die beobachtete Barotrauma-Inzidenzrate etwa 2 % pro Patient. Unter Berücksichtigung der in den Studien mehrfach wiederholten Druckkammerfahrten entspricht diese Inzidenzrate im Wesentlichen den Literaturangaben (siehe Kapitel 1). Auch wenn aus den Studiendaten kein Anhaltspunkt für einen Schaden der HBO ableitbar war, so ist allgemein zu bedenken, dass das Risiko eines Barotraumas der Ohren bei einer hyperbaren Therapie sehr viel höher ist als bei einer reinen Standardwundversorgung ohne eine ergänzende Überdruckbehandlung.

Eine wesentliche Ursache für die Differenz der Krankenhausaufenthaltsdauer um etwa 7 Tage in den Studien Doctor 1992 und Faglia 1996 liegt vermutlich in der statistisch signifikant höheren Majoramputationsrate in den beiden Kontrollgruppen. Zudem berichtet Faglia 1996, dass die Majoramputationen in der HBO-Gruppe etwa 58 Tage und in der Kontrollgruppe erst knapp 73 Tage nach stationärer Aufnahme durchgeführt wurden. Dennoch blieb die Vergleichbarkeit der beiden Studien unklar, da jegliche Angaben darüber fehlen, welche Personen und Entscheidungsparameter zu einer Entlassung aus dem Krankenhaus führten und ob hierbei die jeweilige Gruppenzuteilung bekannt war.

6 Fazit

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich für den Endpunkt **Wundverschluss** ein Beleg für einen patientenrelevanten Zusatznutzen der HBO bei DFS im Vergleich zu einer alleinigen Standardwundversorgung.

Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte wie **Mortalität, Amputation (Minor- und Majoramputation), unerwünschte Wirkungen der Therapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität** oder **Krankenhausaufenthaltsdauer** ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO bei DFS im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

Für die Endpunkte **Schmerz, kardiovaskuläre Morbidität** und **Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit** konnte keine Aussage über einen Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO bei DFS im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen abgeleitet werden, da hierfür keine Daten verfügbar waren.

Eine nach Subgruppen oder Indikationen differenzierte Nutzensaussage war mangels ausreichender Daten beziehungsweise aufgrund der geringen Ergebnissicherheit der eingeschlossenen Studien nicht möglich.

Details des Berichts

A.1 Projektverlauf

A.1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der G-BA hat mit Schreiben vom 20.02.2015 das IQWiG mit der Bewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Patientenvertretern unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 06.05.2015 wurde am 13.05.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 15.06.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 13.07.2015) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A.1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan wurde im Hintergrund des Berichtsplans die Lokalisation des Ulkus und somit die Definition des DFS spezifiziert. Darüber hinaus ergaben sich redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Etwaige methodische Spezifizierungen und Änderungen werden in Abschnitt A.2.2 beschrieben. Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht redaktionelle Änderungen.

A.2 Details der Methoden

A.2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

A.2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A.2.1.1.1 Population

Patienten, bei denen das diabetische Fußsyndrom diagnostiziert wurde.

A.2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit hyperbarer Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom dar. Bezüglich der Vergleichsintervention ist keine Einschränkung gegeben.

A.2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Mortalität
- Morbidität, insbesondere
 - Wundverschluss
 - Amputation (Minor- und Majoramputation)
 - Schmerz
 - kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- unerwünschte Wirkungen der Therapie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A.2.1.1.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A.2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A.2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A.2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A.2.1.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.1)
E2	Behandlung mit hyperbarer Sauerstofftherapie (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.2)
E3	keine Einschränkung bezüglich der Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A.2.1.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
E7	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [45] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [46] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization	

A.2.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

A.2.1.2 Informationsbeschaffung

A.2.1.2.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

A.2.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken werden weitere Quellen herangezogen, um veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln. Diese Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A.2.1.2.3).

A.2.1.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

A.2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

A.2.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht:

- European Medicines Agency (EMA). Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration (FDA). Website. URL: <http://www.fda.gov>

A.2.1.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

A.2.1.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

A.2.1.2.2.6 Information aus Anhörungen

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A.2.1.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

A.2.1.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A.2.1.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall. Kann aus den Ergebnissen weder ein Anhaltspunkt noch ein Hinweis oder ein Beleg abgeleitet werden, wird die Aussage erfolgen, dass sich kein Anhaltspunkt ergab.

A.2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [47].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [48].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A.2.1.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [49]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen,

werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des OR durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [50].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [51]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A.2.1.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A.2.1.4.4).

A.2.1.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

A.2.1.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A.2.1.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es

ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Schweregrad des diabetischen Fußsyndroms,
- Intensität der HBO (beispielsweise Therapiedauer und -frequenz).

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

A.2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

Um den Nutzen der HBO im Hinblick auf einen Wundverschluss mit vollständiger Re-Epithelisierung und ohne möglichen Einfluss einer Begleittherapie beurteilen zu können, blieben Effekte durch plastisch-chirurgische Wundverschlüsse (beispielsweise nach einer Wundnaht, einer Hauttransplantation oder einer Lappenplastik) unberücksichtigt.

Waren darüber hinaus in einer Studie mehrere Auswertungszeitpunkte angegeben, so flossen primär die Ergebnisse nach 3 bis 9 Monaten in die jeweilige Meta-Analyse und die Schlussfolgerung ein. Dies sollte gewährleisten, dass die studienübergreifende Auswertung diejenigen Zeitabschnitte umfasst, in denen erwartet wird, dass sich therapiebedingte Unterschiede zeigen, sofern diese vorhanden sind.

Änderungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan wurde im Vorbericht der patientenrelevante Endpunkt Krankenhausaufenthaltsdauer ergänzt und ausgewertet.

A.3 Details der Ergebnisse

A.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

A.3.1.1 Bibliografische Recherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Für die Nutzenbewertung konnten 8 Studien (10 Publikationen) identifiziert werden.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A.7.1. Die Suche fand am 15.05.2015 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A.6.3.

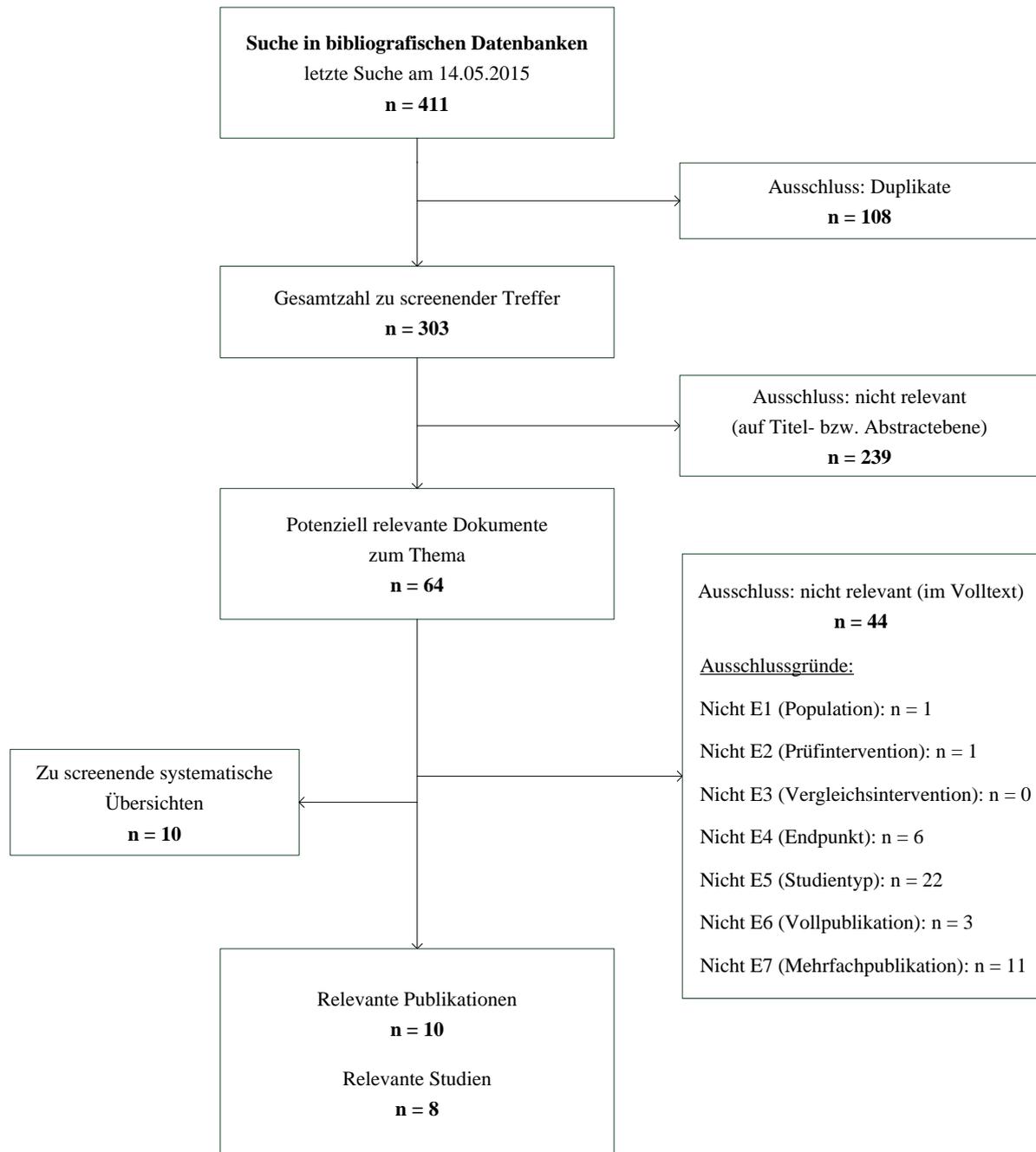


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und des Literaturscreenings

A.3.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

A.3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Recherche wurden 10 relevante systematische Übersichten identifiziert - die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A.6.2. In diesen fanden sich keine weiteren relevanten Studien beziehungsweise Publikationen, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Im Rahmen der Sichtung der mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Unterlagen des G-BA wurde keine weitere relevante systematische Übersicht identifiziert.

A.3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt A.2.1.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde die folgende abgeschlossene und für den Bericht relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 5):

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00953186	Löndahl 2010	clinicaltrials.gov [52]	nein

Für die in Tabelle 6 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurden für die abgeschlossenen Studien Autorenanfragen gestellt (siehe Abschnitt A.3.1.2.5). Keine Autorenanfragen wurden für die laufende Studie von Smolle-Juettner [42] und die DAMOCLES-Studie [40] gestellt, da ihre Ergebnisse nicht vor Abschluss dieser Nutzenbewertung erwartet werden.

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz^a

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status (Abschlussdatum)	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00621608	O'Reilly (geplante Stichprobengröße: n = 107)	ClinicalTrials.gov [38]	abgeschlossen (April 2013)	nein
NCT02328508	Chen (geplante Stichprobengröße: n = 38)	ClinicalTrials.gov [39]	abgeschlossen (Juni 2013)	nein
NCT01954901	Slade / Sevilla (geplante Stichprobengröße: n = 112)	ClinicalTrials.gov [41]	rekrutierend, jedoch aktuell unterbrochen ^b (geplant März 2016)	nein
NTR3944	DAMOCLES (geplante Stichprobengröße: n = 275 ^c)	Dutch Clinical Trials Register [40]	laufend (geplant 31. Dezember 2016)	nein
NCT02042339	Smolle-Juettner (geplante Stichprobengröße: n = 80)	ClinicalTrials.gov [42]	noch keine Patientenrekrutierung erfolgt (geplant Oktober 2017)	nein
<p>a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.</p> <p>b: Der aktuelle Status konnte bei den Autoren angefragt werden. Ob die Studie nach der aktuellen Unterbrechung (aufgrund mangelnder Patientenrekrutierung) weitergeführt wird, ist unklar.</p> <p>c: Laut Newsletter vom November 2015 der Studien-Website [53] sollen nur noch 120 Patienten eingeschlossen werden.</p> <p>DAMOCLES: Does Applying More Oxygen Cure Lower Extremity Sores</p>				

Ergebnisberichte waren den Studienregistereinträgen nicht zu entnehmen. Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A.7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 28.05.2015 statt.

A.3.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf den Websites der EMA und der FDA wurden keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen zur HBO beim DFS für den vorliegenden Bericht identifiziert.

A.3.1.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 28 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieb damit ein im Volltext zu sichtendes Dokument.

Dieses Dokument wurde von beiden Reviewern im Rahmen der Volltexttsichtung nach Konsentierung als nicht relevant ausgeschlossen. Das Zitat des ausgeschlossenen Dokuments findet sich mit Angabe des Ausschlussgrundes in Abschnitt A.6.4.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

A.3.1.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 10 Studien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 7. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen. Neben Rückfragen zu methodischen Details der eingeschlossenen Studien wurden auch (Teil-)Ergebnisse oder Publikationen von bisher nicht veröffentlichten Studien angefragt. Eine darüber hinaus geplante Anfrage zur Studie Doctor 1992 konnte aufgrund fehlender Kontaktdaten nicht durchgeführt werden.

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Abidia 2003	Ist ein Studienprotokoll / Registereintrag verfügbar? Waren die Randomisierungsumschläge blickdicht und nummeriert? Sind die ITT-Ergebnisse inkl. der beiden Drop-outs verfügbar? Ist eine vollständige Darstellung der HRQoL-Daten möglich?	nein	entfällt
Chen (unpubliziert)	Ist eine Publikation zum Studiendesign verfügbar? Existiert eine Publikation der noch nicht veröffentlichten Studienergebnisse (Studie wurde im Juni 2013 abgeschlossen)?	nein	entfällt
Duzgun 2008	Ist ein Studienprotokoll / Registereintrag verfügbar? Wie wurde eine verdeckte Zuteilung gewährleistet? Erfolgte eine Verblindung der wundbehandelnden und auswertenden Personen? Sind die Nachbeobachtungszeiten differenziert nach Gruppen verfügbar? Traten Drop-outs / LTFU auf?	nein	entfällt
Faglia 1996	Ist ein Studienprotokoll / Registereintrag verfügbar? Wie wurde eine verdeckte Zuteilung gewährleistet? Wurde für die Zuteilung jedes Patienten das „Elaboration center“ kontaktiert, war die Randomisierungstabelle vollständig einsehbar oder gab es Umschläge? Erfolgte eine Verblindung der wundbehandelnden Personen? War die Nachbeobachtungsdauer in beiden Gruppen gleich? Wie war die Auswertungsstrategie (2 Drop-outs nicht in Analyse berücksichtigt)?	ja	Die Abfrage zur Gruppenzuteilung erfolgte telefonisch bei Prof. Morabito. Dieser war nicht in die Behandlung der Patienten eingebunden. Keine Verblindung der behandelnden Ärzte und Pflegekräfte. Es erfolgte keine Registrierung des Studienprotokolls. Ergebnisse wurden nicht per ITT ausgewertet Die FU-Dauer wurde a priori nicht festgelegt. Beide Gruppen wurden bis zum Wundverschluss / Amputation nachbeobachtet.

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Kessler 2003	Ist ein Studienprotokoll / Registereintrag verfügbar? Wie wurde eine verdeckte Zuteilung gewährleistet? Waren die behandelnden Personen verblindet? Wie war die exakte Definition von <i>complete healing</i> ? Wie war die Auswertungsstrategie (ein Drop-out nicht in Analyse berücksichtigt)?	nein	entfällt
Khandelwal 2013	Ist ein Studienprotokoll / Registereintrag verfügbar? Wie wurde eine verdeckte Zuteilung gewährleistet? Wie wurden behandelnde und auswertende Personen verblindet? Wie wurde ein vollständiger Wundverschluss definiert? Wie war(en) die Auswertungsstrategie / Gründe für aufgetretene Drop-outs? Gibt es Ergebnisse für aufgetretene Minor- / Majoramputationen?	nein	entfällt
Löndahl 2010	Waren die Umschläge zur verdeckten Zuteilung blickdicht und nummeriert? Wurden <i>minor amputations</i> ebenfalls als „not healed“ gewertet? Sind die exakten HRQoL-Daten verfügbar? <i>Kardiovaskuläre Morbidität</i> wurde in Studiendesignpublikation (2006) als Endpunkt aufgeführt, nicht aber in den Ergebnispublikationen berichtet. Wurde dieser Endpunkt erhoben und ausgewertet? Wann werden die Ergebnisse nach 18, 21 und 24 Monaten veröffentlicht? Können diese zugesandt werden?	nein	entfällt
Ma 2013	Ist ein Studienprotokoll / Registereintrag verfügbar? Wie wurde eine verdeckte Zuteilung gewährleistet? Wie wurden die behandelnden und auswertenden Personen verblindet?	nein	entfällt
O'Reilly (unpubliziert)	Wann ist (nach geplantem Studienabschluss im Mai 2013) mit der Publikation von Ergebnissen zu rechnen?	ja	„Die Einreichung des Manuskriptes ist für die kommende(n) Woche(n) [Mitte - Ende Juni 2015] geplant.“

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Slade / Sevilla (unpubliziert)	Ist eine Publikation zum Studiendesign verfügbar? Wann ist mit der Publikation von Ergebnissen zu rechnen?	ja	Die Studie ist aktuell aufgrund sehr geringer Rekrutierungsraten unterbrochen. Es sind keine Ergebnisse verfügbar.
EKG: Elektrokardiogramm; FU: Follow-up; HRQoL: health-related quality of life; ITT: intention to treat; LTFU: Lost-to-follow-up			

A.3.1.2.6 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Dokumente oder Studien genannt.

A.3.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

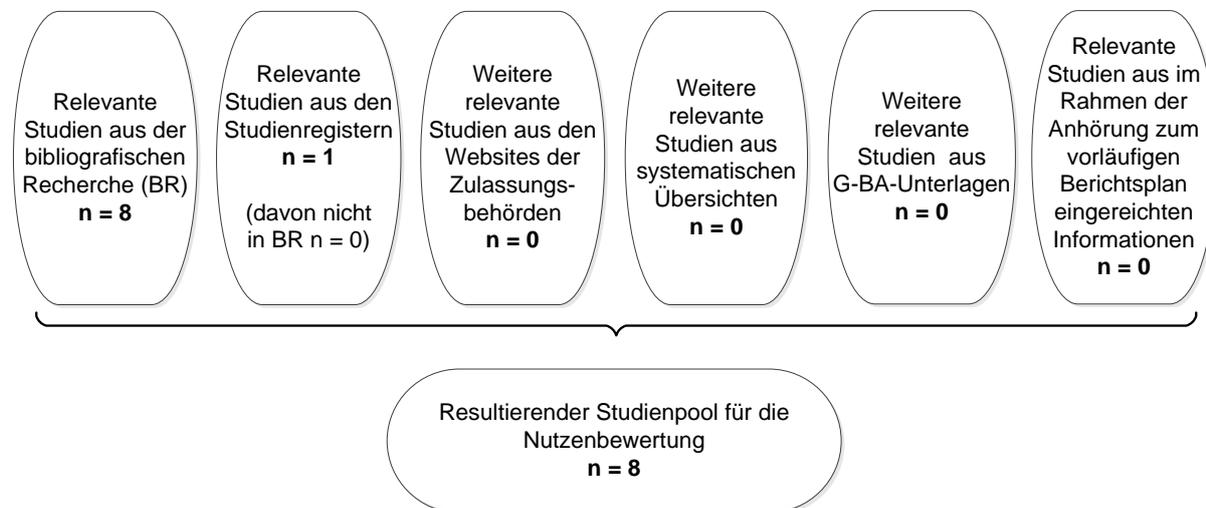


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 8 relevante Studien (10 Vollpublikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8). Die entsprechenden Zitate finden sich in A.6.1.

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		Ergebnisbericht aus Studienregistern
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Studienregister	
Abidia 2003	ja [28]	nein	entfällt
Doctor 1992	ja [29]	nein	entfällt
Duzgun 2008	ja [30]	nein	entfällt
Faglia1996	ja [31]	nein	entfällt
Kessler 2003	ja [32]	nein	entfällt
Khandelwal 2013	ja [33]	nein	entfällt
Löndahl 2010	ja [34-36]	ja [52]	nein
Ma 2013	ja [37]	nein	entfällt

A.3.1.4 Unveröffentlichte und laufende Studien

Unveröffentlichte Studien

Wie in Abschnitt A.3.1.2.2 dargestellt wurden durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern 2 abgeschlossene Studien identifiziert, deren Ergebnisse noch nicht veröffentlicht worden sind. Die Studie von **O'Reilly** wurde bereits im April 2013 beendet und befindet sich laut Autorenauskunft aktuell im Publikationsprozess. Darin sollten laut Studienprotokoll [43] 118 erwachsene Patienten mit einem DFS Wagner-Grad II-IV und ohne Makroangiopathie über 6 Wochen neben der Standardwundversorgung 30 Behandlungen à 90 Minuten in einer Überdruckkammer erhalten. Während die Kontrollgruppe lediglich normale Raumluft bei 0,3 ATA einatmete, erhielt die HBO-Gruppe 100-prozentigen Sauerstoff bei 2,4 ATA. Nach einer anschließenden Nachbeobachtungsdauer von weiteren 6 Wochen sollte die Anzahl an Majoramputationen als primärer Endpunkt ausgewertet werden. Entgegen den Angaben im vorab veröffentlichten Studienprotokoll wurden laut Registereintrag [38] jedoch ausschließlich Patienten ab Wagner-Grad III und nur 107 statt der geplanten 118 Teilnehmer in die Studie aufgenommen.

Für die im Juni 2013 abgeschlossene Studie von **Chen** wurden laut Studienregistereintrag [39] 38 Patienten mit DFS Wagner-Grad I-III eingeschlossen. Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erhielten über 4 Wochen zusätzlich zur Standardwundversorgung über 20 Sitzungen (5-mal/Woche à 120 Minuten) eine HBO. In der Kontrollgruppe erfolgte keine ergänzende Sham-Behandlung mit hyperbarer Raumluft. Der primäre Endpunkt Ulkusheilung wurde 2 Wochen nach der letzten Behandlung ausgewertet. Für diese Studie wurde weder eine Publikation identifiziert, noch werden im Registereintrag die Ergebnisse dargestellt. Eine Autorenanfrage hierzu blieb unbeantwortet.

Laufende Studien

Wie in Abschnitt A.3.1.2.2 dargestellt wurden durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern 3 laufende Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt

werden konnte. In der multizentrischen **DAMOCLES**(Does Applying More Oxygen Cure Lower Extremity Sores)-Studie [40,44] werden aktuell 275 diabetische Patienten mit einem Fußulkus Wagner-Grad II-IV und einer peripheren Ischämie der unteren Extremitäten eingeschlossen. Neben einer leitliniengerechten Standardwundversorgung erhält die Interventionsgruppe eine adjuvante HBO (5-mal/Woche mit 100 % Sauerstoff bei 2,5 ATA für jeweils 90 Minuten). Eine Sham-Behandlung der Kontrollgruppe erfolgt nicht. Die HBO wird nach Erreichen einer vollständigen Re-Epithelisierung des Ulkus oder alternativ nach 40 Sitzungen beendet. Die beiden primären Endpunkte (Anzahl an Majoramputationen und Wundverschlüssen) werden nach 3, 6 und nach 12 Monaten nach ITT analysiert. Laut Registereintrag [40] soll die Studie Ende 2016 abgeschlossen werden. Gemäß den Informationen der Studien-Website [53] lag der Rekrutierungsstand im Oktober 2015 bei 116 Patienten. Entgegen den Angaben des Studienregistereintrags [40] und der Publikation des Studienprotokolls [44] sollen laut Newsletter vom November 2015 auf der Studien-Website [53] anstelle der geplanten 275 aktuell nur 120 Patienten eingeschlossen werden.

In der klinischen Studie von **Slade / Sevilla** [41] sollen 112 diabetische Patienten mit einem Ulkus Wagner-Grad II eine nicht genannte Anzahl an hyperbaren Behandlungen über jeweils 90 Minuten bei 2 ATA erhalten. Auch hier atmet die HBO-Gruppe 100 % Sauerstoff ein, während für die Kontrollgruppe eine Sham-Behandlung bei Raumluft mit 21 % Sauerstoff bei identischem Luftdruck und Dauer vorgesehen ist. Nach einer Nachbeobachtungsdauer von 14 Monaten sollte die Datenerhebung hinsichtlich der Wundheilung, der Amputations- und Ulkus-Rezidivraten sowie weiterer Endpunkte ursprünglich Ende 2015 abgeschlossen werden. Da die Studie laut Autorenaussage nach dem Einschluss von nur einem Patienten bei sehr stockender Patientenrekrutierung unterbrochen wurde, ist eine Fortführung derzeit ungewiss.

Die doppelblinde Studie von **Smolle-Juettner** hingegen hat laut Studienregistereintrag [42] noch nicht mit der Rekrutierung der geplanten 80 Patienten mit chronischem DFS Wagner-Grad I-III begonnen. Diese sollen in 30 Sitzungen (5-mal/Woche) à 90 Minuten bei identischer Wundversorgung entweder 100 % Sauerstoff (2,4 Bar) oder in der Kontrollgruppe normale Raumluft (1,1 Bar) erhalten. Die vorgesehene Nachbeobachtungsdauer beträgt 12 Monate, nach denen die Ulkusheilung unter anderem anhand einer angiografisch gemessenen Indocyaningrün-Absorption beurteilt werden soll. Der Abschluss der Studie ist für Oktober 2017 vorgesehen.

A.3.1.5 Studiendesign und Studienpopulationen

Für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung wurden insgesamt 8 randomisierte kontrollierte Studien und 10 zugehörige Vollpublikationen als relevant identifiziert. Diese 8 Studien beinhalten insgesamt 436 Patienten, deren Durchschnittsalter in der Mehrzahl der Studien zwischen 56 und 72 Jahren lag. Deutlich jüngere Patienten finden sich in der Studie Khandelwal 2013 mit einem mittleren Alter von rund 45 Jahren. Erhebliche Variationen zwischen den eingeschlossenen Patienten zeigen sich für die DFS-Schweregrade nach

Wagner und die mittleren Ulkusgrößen zu Studienbeginn. Während die Studie Abidia 2003 ausschließlich Patienten mit Ulzera Wagner-Grad I oder II betrachtete, schlossen andere Studien nur höhere (III bis IV) oder gar sämtliche DFS-Schweregrade (I bis V) ein. Auch die mittleren Ulkusgrößen (zwischen 0,8 und 4,4 cm²) differierten zwischen den 4 Studien (Abidia 2003, Kessler 2003, Löndahl 2010 und Ma 2013), die diese Daten berichten. Durchschnittliche Angaben zur Tiefe der Ulzera finden sich nur bei Abidia 2003 (2,3 mm in der HBO- und 1,6 mm in der Kontrollgruppe), wobei die Einschlusskriterien bei Kessler 2003 eine Wundtiefe von weniger als 2 mm verlangten. Zudem werden in 6 der 8 Studien eine Infektion des Ulkus und / oder eine systemische Antibiotikatherapie vor Studienbeginn berichtet, von denen jeweils rund 25 % bis 100 % der Studienpopulation betroffen waren. Auch der Anteil an Patienten mit bestätigter Neuropathie und / oder peripherer Angiopathie differierte erheblich zwischen den Studien und wurde teils nur ungenau oder gar nicht berichtet.

Die HBO erfolgte in allen Studien in der Interventionsgruppe als zusätzliche Maßnahme zu einer Standardwundversorgung. Die Kontrollgruppe erhielt in allen Studien die jeweilige Standardwundversorgung. In den beiden Studien Abidia 2003 und Löndahl 2010 erhielten die Kontrollgruppen zusätzlich zur Standardwundversorgung eine hyperbare Sham-Behandlung mit Raumluft, um sowohl die Patienten als auch die behandelnden und datenerhebenden Personen hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit zu verblinden. Die Standardwundversorgung beinhaltete neben einem regelmäßigen Verbandswechsel und einem Debridement des Ulkus auch eine systemische Antibiotikatherapie (bei Vorliegen einer Wundinfektion) und wurde für die jeweiligen Behandlungsgruppen als identisch beschrieben. Einzig in der Khandelwal-2013-Studie unterschied sich die Wundversorgung zwischen den Behandlungsarmen im Einsatz von antiseptischen Lösungen in der Kontrollgruppe. Details zu der Standardwundversorgung werden zumeist jedoch ebenso wenig wie die zugrunde liegenden Entscheidungsparameter für eine Minor- oder Majoramputation genannt. Eine Entlastung („Off-loading“) der betroffenen Extremität berichten nur 4 der 8 Studien (Abidia 2003, Kessler 2003, Löndahl 2010, Ma 2013). In 5 der 8 Studien erfolgte die Behandlung ausschließlich stationär (Doctor 1992, Duzgun 2008, Faglia 1996, Kessler 2003 und Ma 2013). In 2 dieser 5 Studien (Kessler 2003 und Ma 2013) wurde der stationäre Aufenthalt allerdings ausschließlich zur Durchführung der Studienbehandlung genutzt und die Patienten beider Gruppen wurden direkt im Anschluss aus dem Krankenhaus entlassen. Die technischen Parameter der Überdruckbehandlung waren über die Mehrzahl der Studien hinweg vergleichbar. So erhielten alle HBO-Patienten 100 % Sauerstoff. Zudem lag der Luftdruck in den Ein- oder Mehrpersonenkammern regelhaft bei rund 2,5 ATA und die Behandlungsdauer je Sitzung zumeist bei 90 Minuten. Lediglich die Studien Doctor 1992 und Khandelwal 2013 wichen mit einer Dauer von 45 beziehungsweise 60 Minuten deutlich davon ab. Bei Doctor 1992 nutzte man zudem einen höheren Umgebungsdruck von 3 ATA und lag mit nur 4 durchgeführten HBO-Sitzungen über einen Zeitraum von 2 Wochen deutlich unter der Anzahl der übrigen Studien, in denen die Patienten zwischen 20 und 45 Therapiesitzungen erhielten. Diese fanden zumeist etwa 5- bis 10-mal pro Woche statt und erstreckten sich über einen

Behandlungszeitraum von bis zu 10 Wochen. Deutliche methodische Variationen im Studiendesign traten zudem in der Dauer der Nachbeobachtung und, damit einhergehend, zu den Auswertungszeitpunkten auf. Teils wurden die finalen Daten bereits unmittelbar nach Ende der zweiwöchigen Behandlungsdauer (Ma 2013) oder bei Entlassung aus dem Krankenhaus erhoben (Doctor 1992), teils endete die Nachbeobachtung für berichtete Daten erst nach durchschnittlich 92 Wochen (Duzgun 2008). Zwar plante Löndahl 2010 eine Nachbeobachtungsdauer von 24 Monaten, bisher konnten jedoch lediglich die Ergebnisse nach 12 Monaten identifiziert werden.

In den folgenden Tabellen 9 bis 13 werden die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Ebenso folgen eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen sowie eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewandten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien und Therapieparameter.

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nachbeobachtungszeit / Auswertungszeitpunkte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte ^a
Abidia 2003	RCT, verblindet (Patienten, Behandler, Datenerheber), parallel, monozentrisch, ambulante Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem ischämischen Ulkus der unteren Extremität	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 9) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit hyperbarer Raumlufthherapie (Sham-Behandlung) (n = 9)	12 Monate / nach 15 und nach 30 Behandlungen, 6 Wochen nach der letzten Behandlung, nach 6 und 12 Monaten	England 04/1999–04/2001	<u>primär:</u> Wundverschluss <u>sekundär:</u> Amputation (Minor- und Majoramputation), gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Doctor 1992	RCT, nicht verblindet, parallel, monozentrisch, stationäre Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einer chronischen Fußläsion	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 15 ^b) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung (n = 15 ^b)	bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus / k. A.	Indien “over a period of 2 years”	Amputation (Minor- und Majoramputation), unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthaltsdauer
Duzgun 2008	RCT, nicht verblindet, parallel, monozentrisch, stationäre Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem Fußulkus	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 50) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung (n = 50)	92 (±12) Wochen (MW (±SD)) ^c / k. A.	Türkei 01/2002–12/2003 (Einschlusszeitraum)	<u>primär:</u> Wundverschluss <u>sekundär:</u> Amputation (Minor- und Majoramputation), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nachbeobachtungszeit / Auswertungszeitpunkte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte ^a
Faglia 1996	RCT, nicht verblindet (nur der Chirurg bei Entscheidung für / wider eine Majoramputation war verblindet), parallel, monozentrisch, stationäre Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem vorwiegend ischämischen Fußulkus	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 36) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung (n = 34)	vorab nicht festgelegt / bei erfolgreichem Wundverschluss oder Amputation	Italien 08/1993–08/1995	<u>primär:</u> Majoramputation <u>sekundär:</u> Minoramputation, unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthaltsdauer
Kessler 2003	RCT, nicht verblindet (nur der die Wunde auswertende Arzt war verblindet), parallel, monozentrisch, stationäre Behandlung (mit ambulanter Nachbeobachtung)	erwachsene Diabetespatienten mit einem nicht ischämischen chronischen Fußulkus	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 15) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung (n = 13)	30 Tage / nach 15 und 30 Tagen nach Studienbeginn	Frankreich 01/1999–01/2000	Wundverschluss, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nachbeobachtungszeit / Auswertungszeitpunkte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte ^a
Khandelwal 2013	RCT, nicht verblindet, parallel, monozentrisch, ambulante oder stationäre Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem fortgeschrittenen Fußulkus	<u>Intervention 1:</u> Standardwundversorgung (ohne antiseptische Wundversorgung) in Kombination mit HBO (n = 20) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung mit antiseptischer Wundbehandlung (EUSOL, Wasserstoff-Peroxid und Povidon-Iod) (n = 20) <u>Vergleich 2:</u> Standardwundversorgung mit einem topisch aufgetragenen thrombozytären Wachstumsfaktor-Gel (n = 20) ^d	10 Wochen oder bis zum Wundverschluss / nach 10 Wochen nach Studienbeginn	Indien 12/2007–03/2009	<u>primär:</u> Wundverschluss <u>sekundär:</u> Amputation
Löndahl 2010	RCT, doppelblind (Patienten, Behandler, Datenerheber), parallel, monozentrisch, ambulante Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem chronischen Fußulkus	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 49) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit hyperbarer Raumlufttherapie (Sham-Behandlung) (n = 45)	24 Monate ^e / nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 ^e Monaten nach 1. HBO	Schweden 06/2002–06/2009	<u>primär:</u> Wundverschluss <u>sekundär:</u> Amputation (Minor- und Majoramputation), Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nachbeobachtungszeit / Auswertungszeitpunkte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte ^a
Ma 2013	RCT, nicht verblindet, parallel, monozentrisch, stationäre Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem chronischen Fußulkus	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 18) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung (n = 18)	14 Tage / nach 7 und 14 Tagen nach Studienbeginn	China 01/2010–01/2012	Wundverschluss, Amputation ^f , Mortalität ^f , unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Studie berichtet nicht explizit über die Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe, sondern nur, dass in Summe 30 Patienten eingeschlossen wurden. Unter der Annahme einer gleichmäßigen Aufteilung wurde die Anzahl an Patienten je Gruppe mit 15 beziffert.</p> <p>c: Die mittlere Nachbeobachtungsdauer wurde nur gruppenübergreifend angegeben. Die angegebene Streuung wurde aus dem Kontext als SD extrahiert. In der Studie wurde die Streuung nicht explizit als SD gekennzeichnet.</p> <p>d: Dieser Behandlungsarm blieb für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt.</p> <p>e: Für den Auswertungszeitpunkt nach 24 Monaten wurden keine Ergebnisse identifiziert. Lediglich für die Auswertung nach 12 Monaten liegen Daten vor.</p> <p>f: Die Endpunkte Mortalität und Amputation werden lediglich als unerwünschtes Ereignis berichtet.</p> <p>EUSOL: Edinburgh University Solution of Lime; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation)</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	Anzahl Pat. N	Alter [Jahre] MW (SD bzw. Spanne)	Anteil Männer n (%)	Wagner-Grad n (%)	Größe des Ulkus [cm ²] MW (SD bzw. Spanne)	Tiefe des Ulkus [mm] MW (SD bzw. Spanne)	Dauer des Ulkus [Monate] MW (SD bzw. Spanne)	Anzeichen Infektion bzw. Antibiotikabehandlung n (%)	TcPO ₂ am Fußrücken [mmHg] MW (SD)	Pat. mit peripherer Neuropathie / Angiopathie n (%)	Pat. mit früherem Ulkus / Minoramputation n (%)
Abidia 2003	18										
Standardwundversorgung mit HBO	8 ^a	72 (12,6)	6 (75 ^b)	I: 0 (0) II: 8 (100 ^b)	Median: 1,1 (0,1–8,2) ^c	Median: 2,3 (0,5–4)	Median: 6 (2–18)	3 (37,5 ^d)	46 (15)	k. A. ^e / 8 (100) ^f	3 (37,5 ^d) / 1 (12,5 ^d)
Standardwundversorgung mit hyperbarer Raumluft (Sham-Behandlung)	8 ^a	70 (6,6)	3 (37,5 ^b)	I: 1 (12,5 ^b) II: 7 (87,5 ^b)	Median: 0,8 (0,2–8,7) ^c	Median: 1,6 (0,5–4)	Median: 9 (3–60)	2 (25 ^d)	43 (19)	k. A. ^e / 8 (100) ^f	4 (50 ^d) / 2 (25 ^d)
Doctor 1992	30										
Standardwundversorgung mit HBO	15 ^g	56,2 (45–70)	k. A. (75 ^d)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^h	k. A.	k. A. (17) / k. A. (13 ⁱ)	k. A. / k. A.
Standardwundversorgung	15 ^g	59,8 (48–70)	k. A. (66,7 ^d)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^h	k. A.	k. A. (21) / k. A. (21 ⁱ)	k. A. / k. A.
Duzgun 2008	100										
Standardwundversorgung mit HBO	50	58,1 (11)	37 (74)	II: 6 (12) III: 19 (38) IV: 25 (50)	k. A.	k. A.	≥ 4 Wochen ^f	50 (100) ^f	k. A.	k. A.	k. A.
Standardwundversorgung	50	63,3 (9,2)	27 (54)	II: 12 (24) III: 18 (36) IV: 20 (40)	k. A.	k. A.	≥ 4 Wochen ^f	50 (100) ^f	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	Anzahl Pat. N	Alter [Jahre] MW (SD bzw. Spanne)	Anteil Männer n (%)	Wagner-Grad n (%)	Größe des Ulkus [cm ²] MW (SD bzw. Spanne)	Tiefe des Ulkus [mm] MW (SD bzw. Spanne)	Dauer des Ulkus [Monate] MW (SD bzw. Spanne)	Anzeichen Infektion bzw. Antibiotikabehandlung n (%)	TcPO ₂ am Fußrücken [mmHg] MW (SD)	Pat. mit peripherer Neuropathie / Angiopathie n (%)	Pat. mit früherem Ulkus / Minoramputation n (%)
Faglia 1996	70										
Standardwundversorgung mit HBO	35 ^j	61,7 (10,4)	27 (77,1)	II: 4 (11,5) III: 9 (25,7) IV: 22 (62,8)	k. A.	k. A.	k. A.	32 (91,4)	23,3 (10,6)	35 (100) / k. A. ^k	9 (25,7) / 6 (17,1)
Standardwundversorgung	33 ^j	65,6 (9,1)	21 (63,6)	II: 5 (15,2) III: 8 (24,2) IV: 20 (60,6)	k. A.	k. A.	k. A.	28 (84,8)	21,3 (10,7)	≥ 31 (≥ 93) ^l / k. A. ^k	12 (36,4) / 10 (30,3)
Kessler 2003	28										
Standardwundversorgung mit HBO	14 ^m	60,2 (9,7)	10 (71 ^d)	I: k. A. ^f II: k. A. ^f III: k. A. ^f	2,3 (2,2)	< 2mm ^f	≥ 3 ^f	8 (57,1) ⁿ	45,6 (18,1)	14 (100) / 0	k. A. / k. A.
Standardwundversorgung	13	67,6 (10,5)	9 (69,2 ^d)	I: k. A. ^f II: k. A. ^f III: k. A. ^f	2,8 (2,4)	< 2mm ^f	≥ 3 ^f	9 (69,2) ⁿ	45,2 (24,2)	13 (100) / 0	k. A. / k. A.
Khandelwal 2013	60 ^o										
Standardwundversorgung mit HBO	20	43,8 (9,4 ^p)	10 (50 ^d)	III: k. A. ^f IV: k. A. ^f	k. A.	k. A.	≥ 8 Wochen ^f	k. A.	k. A.	k. A. / k. A.	k. A. / k. A.
antiseptische Wundversorgung	20	45 (7,6 ^p)	11 (55 ^d)	III: k. A. ^f IV: k. A. ^f	k. A.	k. A.	≥ 8 Wochen ^f	k. A.	k. A.	k. A. / k. A.	k. A. / k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	Anzahl Pat. N	Alter [Jahre] MW (SD bzw. Spanne)	Anteil Männer n (%)	Wagner-Grad n (%)	Größe des Ulkus [cm ²] MW (SD bzw. Spanne)	Tiefe des Ulkus [mm] MW (SD bzw. Spanne)	Dauer des Ulkus [Monate] MW (SD bzw. Spanne)	Anzeichen Infektion bzw. Antibiotikabehandlung n (%)	TcPO ₂ am Fußrücken [mmHg] MW (SD)	Pat. mit peripherer Neuropathie / Angiopathie n (%)	Pat. mit früherem Ulkus / Minoramputation n (%)
Löndahl 2010 94											
Standardwundversorgung mit HBO	49	Median: 69 (37–95)	38 ^d (78)	I: 0 II: 12 ^d (24) III: 25 ^d (51) IV: 12 ^d (24) V: 0	Median: 3,1 (0,6–55)	k. A.	Median: 9 (3–44)	32 ^d (65) ^q	k. A.	k. A. / k. A. ^r	k. A. / 16 ^d (32) (Major: 7 ^d (14))
Standardwundversorgung mit hyperbarer Raumluft (Sham-Behandlung)	45	Median: 68 (28–86)	38 ^d (84)	I: 0 II: 12 ^d (27) III: 28 ^d (62) IV: 5 ^d (11) V: 0	Median: 2,8 (0,6–39)	k. A.	Median: 10 (3–39)	33 ^d (73) ^q	k. A.	k. A. / k. A. ^r	k. A. / 21 ^d (47) (Major: 3 ^d (7))
Ma 2013 36											
Standardwundversorgung mit HBO	18	59,8 (6,5)	11 (61,1 ^d)	I: 4 (22,2) II: 4 (22,2) III: 10 (55,6)	4,2 (1,0)	k. A.	11,3 (8,5)	10 (55,6) ^q	37,1 (5,2)	k. A. / k. A. ^s	k. A. / k. A.
Standardwundversorgung	18	60,4 (5,6)	12 (66,7 ^d)	I: 5 (27,8) II: 6 (33,3) III: 7 (38,9)	4,4 (1,0)	k. A.	14,3 (11,6)	7 (38,9) ^q	35,6 (4,9)	k. A. / k. A. ^s	k. A. / k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

<p>a: Von den 18 randomisierten Patienten wurden insgesamt nur 16 Patienten ausgewertet (1 Patient der HBO-Gruppe brach aus persönlichen Gründen ab; 1 Patient aus der Kontrollgruppe erhielt eine vaskuläre Notfall-OP), sodass nur 8 Patienten je Gruppe ausgewertet wurden.</p> <p>b: Es ist unklar, ob sich die Angaben auf die jeweils 8 ausgewerteten oder 9 randomisierten Patienten einer Behandlungsgruppe beziehen. Die relativen Angaben in der Tabelle sind eigene Berechnungen unter der Annahme von jeweils 8 Patienten.</p> <p>c: eigene Umrechnung von mm² in cm²</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: In der Messung der Pallästhesie mithilfe eines Biothesiometers zeigte sich für die HBO-Gruppe ein Mittelwert von 47 V (SD: 16,2) und für die Kontrollgruppe von 55 V (SD: 13,7).</p> <p>f: Diese Angaben wurde ausschließlich in den Einschlusskriterien berichtet.</p> <p>g: Die Studie berichtet nicht explizit über die Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe, sondern nur, dass in Summe 30 Patienten eingeschlossen wurden. Unter der Annahme einer gleichmäßigen Aufteilung wurde die Anzahl an Patienten je Gruppe mit 15 beziffert.</p> <p>h: Es werden lediglich positive Wundkulturen und die Art und Dauer der Antibiotikatherapie berichtet. Die Anzahl der betroffenen Patienten kann daraus nicht abgeleitet werden.</p> <p>i: Anteil der Patienten ohne normalen distalen Puls zu Studienbeginn</p> <p>j: Von den 70 randomisierten Patienten wurden insgesamt nur 68 Patienten ausgewertet (1 Patient der HBO-Gruppe lehnte die Behandlung ab und 1 Patient aus der Kontrollgruppe starb nach 6 Tagen aufgrund eines akuten Schlaganfalls), sodass insgesamt nur 68 Patienten ausgewertet wurden.</p> <p>k: In der HBO-Gruppe zeigte sich für den ABI ein Mittelwert von 0,65 (SD: 0,28) und in der Kontrollgruppe von 0,64 (SD: 0,25).</p> <p>l: In der Studie werden Angaben zum Anteil der Patienten gemacht, bei denen eine sensomotorische Neuropathie, ein vermindertes Vibrationsempfinden und / oder eine autonome Neuropathie festgestellt wurde. Es werden jedoch keine Angaben gemacht, bei welchem Anteil generell eine Neuropathie bestand.</p> <p>m: Einer der 15 Patienten, die der HBO-Gruppe zugeteilt worden waren, brach die Studienteilnahme nach einem Barotrauma der Ohren vorzeitig ab, sodass nur 14 Patienten ausgewertet wurden.</p> <p>n: Entgegen der angegebenen Antibiotikatherapie wurden in diese Studie explizit nur Patienten ohne klinische Zeichen einer lokalen Infektion eingeschlossen.</p> <p>o: Die Studienpopulation von 60 Patienten umfasst auch die 20 Patienten des dritten Behandlungsarms (Wundversorgung mit lokal applizierten Wachstumsfaktoren), der für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt blieb.</p> <p>p: Angegebene Werte wurden aus dem Kontext als SD extrahiert. Eine explizite Benennung in der Studie erfolgte jedoch nicht.</p> <p>q: Es wird nicht explizit von Zeichen einer lokalen Wundinfektion berichtet, sondern von einer systemischen Antibiotikatherapie zu Studienbeginn.</p> <p>r: In der HBO-Gruppe zeigte sich für den TBP ein Median von 50 mmHg (Spanne: 5–130) und in der Kontrollgruppe von 55 mmHg (15–160).</p> <p>s: Gemäß den Einschlusskriterien muss der Puls an den unteren Extremitäten normal palpierbar sein. Zudem darf der Patient keine pathologischen Dopplerbefunde an den Unterschenkeln beziehungsweise einen TcPO₂ von < 30 mmHg auf dem Fußrücken aufweisen.</p> <p>ABI: Knöchel-Arm-Index (engl.: ankle brachial index); HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten; OP: Operationssaal; Pat.: Patienten; SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation); TBP: Zehenblutdruck (engl.: toe blood pressure); TcPO₂: transkutaner Sauerstoffpartialdruck; V: Volt</p>
--

Tabelle 11: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Abidia 2003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ ischämisches Ulkus der unteren Extremitäten mit einem maximalen Durchmesser von > 1 und ≤ 10 cm ▪ fehlende Anzeichen einer Heilung trotz einer optimalen medizinischen Behandlung seit mehr als 6 Wochen ▪ eine durch einen ABI $< 0,8$ (oder GTPI $< 0,7$) bestätigte pAVK 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ geplante Gefäß-Operationen, Angioplastien oder Thrombolysen
Doctor 1992	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ chronische Fußläsion 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -
Duzgun 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ infizierte diabetische Fußläsion seit mind. 4 Wochen bei adäquater lokaler und systemischer Wundversorgung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bestehende Kontraindikationen zur HBO
Faglia 1996	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ diabetisches Fußulkus Wagner-Grad II bei großer Wundfläche und Infektion mit verzögerter Wundheilung nach einer ambulanten Wundbehandlung von 30 Tagen ▪ diabetisches Fußulkus Wagner-Grad III–IV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -
Kessler 2003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ chronisches Fußulkus Wagner-Grad I–III ▪ Ulkustiefe < 2 mm ▪ fehlende Wundheilung seit ≥ 3 Monaten trotz stabilisierter Glykämie ▪ keine klinisch relevante lokale Infektion ▪ ausreichende Maßnahmen zur Verminderung der mechanischen Belastung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -
Khandelwal 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ diabetisches Fußulkus seit ≥ 8 Wochen und einem Ulkus-Grad III–IV (nach der International Association of Enterostomal therapy classification) ▪ keine bestehende vaskuläre Insuffizienz der proximal zu dem Ulkus gelegenen großen und mittelgroßen Arterien 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ungenügend eingestellter Diabetes mellitus ▪ ausgeprägtes Gangrän des Fußes ▪ bestehende multiple Ulzera

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Löndahl 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ akutes Fußulkus Wagner-Grad I–V auf oder unterhalb des Fußknöchels seit > 3 Monaten ▪ Behandlung in einer Diabetes-Fuß-Klinik seit ≥ 2 Monaten ▪ adäquate distale Perfusion oder nicht rekonstruierbare periphere vaskuläre Erkrankung ▪ Ausschluss weiterer vaskulärer Interventionen durch einen Gefäßchirurgen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bestehende Kontraindikationen zur HBO
Ma 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ mindestens eine Läsion aller Hautschichten unterhalb des Fußknöchels Wagner-Grad \leq III seit > 3 Monaten und eine Standardbehandlung dieser Läsion(en) seit > 2 Monaten ▪ normale Palpation des arteriellen Pulses an den unteren Extremitäten ▪ Normalbefund bei der Doppleruntersuchung der Unterschenkel 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Läsionen Wagner-Grad > III ▪ TcPO₂ auf dem Fußrücken < 30 mmHg
ABI: ankle brachial index; GTPI: great toe-brachial index; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; TcPO ₂ : transkutaner Sauerstoffpartialdruck		

A.3.1.6 Charakterisierung der Interventionen

Tabelle 12: Anzahl und Intensität der HBO-Sitzungen

Studie	Anzahl Sitzungen	Frequenz	Behandlungszeitraum	Dauer / Sitzung	Druck	Druckkammer
Abidia 2003 ^a	30	5-mal/Woche	6 Wochen ^b	90 Min.	2,4 ATA	MP
Doctor 1992	4	2-mal/Woche	2 Wochen	45 Min.	3,0 ATA	EP
Duzgun 2008	30–45 ^c	10- bis 11-mal/Woche ^c	20–30 Tage	90 Min.	2–3 ATA	EP
Faglia 1996	38 ± 8 ^d	5- bis 7-mal/Woche	k. A.	90 Min.	2,2–2,5 ATA ^e	MP
Kessler 2003	20	10-mal/Woche	2 Wochen	90 Min.	2,5 ATA	MP
Khandelwal 2013	(maximal) 30 ^f	3- bis 7-mal/Woche	10 Wochen ^f	60 Min.	2,5 ATA	EP
Löndahl 2010 ^a	(maximal) 40 ^g	5-mal/Woche	8 (maximal 10) Wochen	85 Min.	2,5 ATA	MP
Ma 2013	20	10-mal/Woche	2 Wochen	90 Min.	2,5 ATA	MP

a: Die Kontrollgruppe erhielt eine Sham-Behandlung mit denselben Therapieparametern wie die HBO-Gruppe. Anstelle des 100 % Sauerstoffs atmete die Kontrollgruppe normale Raumluft ein.
 b: Hierbei handelt es sich um eine eigene Berechnung anhand der Information, dass die 30 Sitzungen 5-mal/Woche erfolgten.
 c: Hierbei handelt es sich um eine eigene Berechnung anhand der Information, dass die Therapie 20 bis 30 Tage dauerte und täglich abwechselnd 1 beziehungsweise 2 Behandlung(en) erfolgte(n).
 d: Der angegebene Wert wurde aus dem Kontext als SD extrahiert, jedoch findet sich keine explizite Benennung in der Studie.
 e: In der 1. Behandlungsphase erfolgte die HBO täglich bei 2,5 ATA, in der 2. Phase bei 2,2–2,4 ATA 5-mal/Woche. Die Dauer der beiden Phasen wird nicht berichtet.
 f: Erfolgte ein vollständiger Wundverschluss vor Ablauf der 30 Sitzungen, wurde die Behandlung gestoppt.
 g: Insgesamt wurden 3225 hyperbare (HBO- und Sham-)Behandlungen durchgeführt. Hieraus lässt sich bei 94 randomisierten Patienten eine durchschnittliche Anzahl von jeweils rund 34 Behandlungen ableiten.
 ATA: absolute technische Atmosphäre; EP: Einpersonen-Druckkammer; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; Min.: Minuten; MP: Mehrpersonen-Druckkammer; SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation)

Tabelle 13: Charakterisierung der Standardwundversorgung

Studie	Standardwundversorgung für die HBO- und Kontrollgruppe	
Abidia 2003	<p><u>Wundversorgung:</u> Entlastung, aggressives Debridement, Wundauflagen für ein feuchtes Wundmilieu. <u>Antibiotische Behandlung:</u> Indikation für eine Antibiotikatherapie bei klinischen Anzeichen einer Infektion.</p>	
Doctor 1992	<p><u>Wundversorgung:</u> Konventionelle Wundversorgung mit operativer Abszessspaltung / -drainage und Debridement sowie mit einer Wundauflage mit Eusol (1,25 % w/v Borsäure und 1,25 % w/v Bleichpulver) und / oder Glycerin-Acridflavin. Bei vorliegenden Gangränen / aufsteigenden Infektionen oberhalb des Knöchels erfolgte eine Amputation des Fußes. <u>Antibiotische Behandlung:</u> Cephalosporine und / oder Aminoglykoside in Kombination mit Metronidazol für 3 Tage. Indikation nicht berichtet.</p>	
Duzgun 2008	<p><u>Wundversorgung:</u> Standardwundversorgung mit täglichem Verbandwechsel und lokalem Debridement (bettseitig und / oder im OP). <u>Antibiotische Behandlung:</u> Spezifische Antibiotikatherapie nach Antibiogramm.</p>	
Faglia 1996	<p><u>Wundversorgung:</u> Zu Beginn abhängig vom Wundstatus 1- bis 2-mal täglich Standardwundversorgung mit großflächigem Debridement, topischem Antimikrobiotikum und wattierten okklusiven Wundauflagen. Während Granulationsphase erfolgte die Wundbehandlung alle 2 Tage. <u>Antibiotische Behandlung:</u> Wundabstrich und standardmäßige Gabe eines Breitbandantibiotikums nach stationärer Aufnahme; anschließend gegebenenfalls spezifische Antibiotikatherapie, bis wöchentlicher Wundabstrich negativ. <u>Angiopathiebehandlung:</u> Prostazyklingabe, Arteriografie und gegebenenfalls PTA beziehungsweise BPG bei Pat. mit ABI < 0,9 und / oder TcPO₂ < 50 mmHg.</p>	
Kessler 2003	<p><u>Wundversorgung:</u> Entlastung des Ulkus durch Vorfußentlastungssorthese. <u>Antibiotische Behandlung:</u> bei chronischen Infektionen, spezifische Antibiotikatherapie gemäß den mikrobiologischen Testergebnisse.</p>	
Khandelwal 2013 ^a	<p><u>Wundversorgung (HBO-Gruppe):</u> Debridement „von Zeit zu Zeit“; Wunde wurde ausschließlich mit physiologischer Kochsalzlösung ohne jegliche Antiseptika behandelt.</p>	<p><u>Wundversorgung (Kontrollgruppe mit antiseptischen Wundauflagen):</u> Nach initialem operativem Debridement täglicher Verbandwechsel mit Fußbad in Hypochlorit-(EUSOL-)Lösung in Standardkonzentration für 30 Minuten. Anschließend Wundreinigung mit Hypochlorit-Lösung, Wasserstoffperoxid (H₂O₂) und Povidon-Iod sowie Wundabdeckung mit kochsalzgetränkter Gaze und sekundärer Wundauflage.</p>
Löndahl 2010	<p><u>Wundversorgung:</u> reguläre Behandlung in der Diabetes-Fuß-Klinik (inkl. Revaskularisation, Debridement, Druckentlastung des betroffenen Fußes durch Entlastungsschuhe, einen Voll-Kontakt-Gips oder spezielle orthotische Vorrichtungen, Blutzuckereinstellung). <u>Antibiotische Behandlung:</u> Reguläre Behandlung auftretender Infektionen in der Diabetes-Fuß-Klinik mit lokalen oder systemischen Antibiotika bei klinischen Anzeichen einer oberflächlichen oder tiefen Infektion. Bei radiologisch indizierter Osteitis erfolgte die Antibiotikatherapie über mindestens 3 Monate.</p>	

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Standardwundversorgung (Fortsetzung)

Studie	Standardwundversorgung für die HBO- und Kontrollgruppe
Ma 2013	<p><u>Wundversorgung:</u> Standardwundversorgung mit Entlastung und speziellem Schuhwerk. Täglicher Verbandswechsel mit Curettage oder Debridement, Wundreinigung mit steriler Kochsalzlösung, Verwendung von silberimprägnierten Wundauflagen (bei Wundinfektion des Ulkus) beziehungsweise saugfähigen Baumwollwundauflagen (bei Ulkus ohne Wundinfektion).</p> <p><u>Antibiotische Behandlung:</u> standardmäßig orale spezifische Antibiotikatherapie gemäß den Ergebnissen der Bakterienkulturen und Resistenztestungen.</p>
<p>a: Die Studie Khandelwal 2013 untersuchte 3 Behandlungsarme. Der dritte Behandlungsarm mit rekombinanten humanen thrombozytären Wachstumsfaktoren (rhPDGF) zur Wundversorgung blieb für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt. Auf eine Darstellung der Details dieser Wundversorgung wurde deshalb verzichtet.</p> <p>ABI: Knöchel-Arm-Index (engl.: ankle brachial index); ATA: absolute technische Atmosphäre; rhPDGF: recombinant human platelet derived growth factor; BPG: Anlage eines Gefäßbypasses (engl.: bypass graft); HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; EUSOL: Edinburgh University Solution of Lime); MW: Mittelwert; OP: Operationssaal; Pat.: Patienten; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation); TcPO2: transkutaner Sauerstoffpartialdruck; w/v: Massenkonzentration</p>	

A.3.1.7 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird in der folgenden Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Abidia 2003	unklar ^a	unklar ^b	ja	ja	unklar ^c	ja	hoch
Doctor 1992	unklar ^a	unklar ^d	nein ^e	unklar ^f	unklar ^c	nein ^g	hoch
Duzgun 2008	unklar ^a	unklar ^d	nein ^e	unklar ^f	unklar ^c	ja	hoch
Faglia 1996	unklar ^a	ja ^h	nein ^e	nein ⁱ	unklar ^c	ja	hoch
Kessler 2003	unklar ^a	unklar ^d	nein ^e	unklar ^f	unklar ^c	ja	hoch
Khandelwal 2013	unklar ^a	unklar ^d	nein ^e	unklar ^f	nein ^{c,j}	nein ^k	hoch
Löndahl 2010	unklar ^a	unklar ^b	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ma 2013	unklar ^a	unklar ^d	nein ^e	unklar ^f	unklar ^c	ja	hoch

a: unzureichende Angaben, wie die Randomisierungssequenz genau erstellt wurde
 b: keine Angaben, ob Umschläge sequenziell nummeriert und / oder blickdicht waren
 c: kein Studienregistereintrag oder Studienprotokoll verfügbar
 d: unzureichende Angaben, ob und wie eine verdeckte Zuteilung gewährleistet wurde
 e: Die Kontrollgruppe erhielt keine hyperbare Therapie mit normaler Raumluft (Sham-Behandlung) zur Verblindung. Darüber hinaus wurden keine Angaben zu einer möglichen Verblindung der Patienten gemacht.
 f: keine Angaben, ob und / oder wie die behandelnden Personen verblindet wurden
 g: Die Studie berichtet nicht über die Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe, sondern nur, dass in Summe 30 Patienten randomisiert wurden.
 h: Auf Nachfrage bei den Autoren wurde mitgeteilt, dass die Zuteilung via Randomisierungstabelle über eine weitere Person erfolgte, die nicht in die Behandlung involviert war.
 i: Auf Nachfrage bei den Autoren wurde mitgeteilt, dass den behandelnden Personen die Gruppenzugehörigkeit der Patienten bekannt war.
 j: Im Titel und Hintergrundteil wird die Amputation als Endpunkt aufgeführt, in den Methoden oder Ergebnissen jedoch nicht davon berichtet.
 k: Unterschiede in der Verwendung von Antiseptika in der Wundversorgung zwischen den betrachteten Behandlungsgruppen

A.3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Im Folgenden werden zu jedem Endpunkt die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die daraus abgeleitete Ergebnissicherheit der Ergebnisse des jeweiligen Endpunkts dargestellt. Zudem erfolgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse, die metaanalytische

Zusammenfassung dieser Ergebnisse (sofern möglich) und die Effektaussagen nach Ableitung der Beleglage.

A.3.2.1 Mortalität

A.3.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Mortalität

Nur 2 der 8 eingeschlossenen Studien berichten Ergebnisse zur Mortalität (siehe Tabelle 15 und Tabelle 16).

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Mortalität

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Abidia 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Doctor 1992	Endpunkt nicht berichtet					
Duzgun 2008	Endpunkt nicht berichtet					
Faglia 1996	Endpunkt nicht berichtet					
Kessler 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Khandelwal 2013	Endpunkt nicht berichtet					
Löndahl 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ma 2013	hoch	unklar ^a	ja	unklar ^b	ja	hoch
a: keine Angaben, ob und, wenn ja, wie die endpunkterhebenden Personen verblindet wurden b: Der Endpunkt Mortalität wurde in den Ergebnissen (als unerwünschtes Ereignis), nicht aber in den Methoden berichtet. ITT: intention to treat						

A.3.2.1.2 Ergebnisse zur Mortalität

Tabelle 16: Ergebnisse zur Mortalität

Studie / Auswertungszeit punkt	HBO		Vergleich		HBO vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
Löndahl 2010	49		45			
nach 12 Monaten:		1 (2,0 ^a)		3 (6,7 ^a)	k. A.	0,298 ^{a, b}
Ma 2013 ^c	18		18			
nach 2 Wochen:		0 (0)		0 (0)	k. A.	k. A.
a: eigene Berechnung b: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [54]) c: Der Endpunkt Mortalität wird lediglich als unerwünschtes Ereignis berichtet. CSZ: Criterion z for the chi-squared test; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen						

Da in der Studie Ma 2013 innerhalb der zweiwöchigen Studiendauer keine Todesfälle auftraten (siehe Tabelle 16) und sich somit kein Behandlungseffekt ergab, der zu einem anderen Ergebnis der metaanalytischen Zusammenfassung geführt hätte als das alleinige Ergebnis von Löndahl 2010, wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse dieses Endpunkts verzichtet. Die einzige Studie mit berichteten Ereignissen (Löndahl 2010) zeigt für die Mortalität keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,298$) nach 12 Monaten. Daraus konnte kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen abgeleitet werden.

A.3.2.2 Morbidität

A.3.2.2.1 Wundverschluss

A.3.2.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Wundverschluss

Der Endpunkt Wundverschluss wird in 6 Studien berichtet (siehe Tabelle 17 und Tabelle 18).

Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Wundverschluss

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Abidia 2003	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Doctor 1992	Endpunkt nicht berichtet					
Duzgun 2008	hoch	unklar ^b	ja	unklar ^c	ja	hoch
Faglia 1996	Endpunkt nicht berichtet					
Kessler 2003	hoch	ja	ja ^d	unklar ^e	ja	hoch
Khandelwal 2013	hoch	unklar ^b	unklar ^f	unklar ^{e, g}	ja	hoch
Löndahl 2010	niedrig	ja	ja ^h	ja	ja	niedrig
Ma 2013	hoch	ja	ja	unklar ^e	ja	hoch

a: Von den 18 randomisierten Patienten wurden 2 in der Analyse nicht berücksichtigt.
 b: keine Angaben, ob und, wenn ja, wie die endpunkterhebenden Personen verblindet wurden
 c: Die Nachbeobachtungsdauer wurde nur für die gesamte Stichprobe, nicht aber getrennt nach Behandlungsgruppen angegeben.
 d: 1 Patient der Interventionsgruppe wurde nach Studienabbruch wegen UE nicht in der Analyse berücksichtigt.
 e: keine exakte Definition des vollständigen Wundverschlusses beschrieben
 f: keine Angaben, ob die 5 Patienten der HBO- und die 6 Patienten der Kontrollgruppe (mit antiseptischen Wundauflagen), die nicht nachbeobachtet werden konnten, in der Analyse berücksichtigt wurden
 g: Patienten mit Wundverschluss vor Ende der Nachbeobachtungsdauer wurden nicht weiter beobachtet.
 h: 4 der 94 randomisierten Patienten (1 Patient der HBO- und 3 Patienten der Kontrollgruppe) verstarben im Studienverlauf und wurden nicht in der Analyse berücksichtigt.
 HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; ITT: intention to treat; UE: unerwünschtes Ereignis

A.3.2.2.1.2 Ergebnisse zum Wundverschluss

Tabelle 18: Ergebnisse zum Wundverschluss

Studie (Definition Wund- verschluss)	Auswertungs- zeitpunkt / Wagner-Grad	HBO		Vergleich		HBO vs. Vergleich	
		N	Patienten mit Ereig- nissen n (%)	N	Patienten mit Ereig- nissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
Abidia 2003		9		9			
(„if complete epithelialisation of the ulcer was evident“)	nach 6 Wochen:	8 ^a	5 (62,5 ^b)	8 ^a	1 (12,5 ^b)	k. A.	n. s. ^c
	nach 6 Monaten:	8 ^a	5 (62,5 ^b)	8 ^a	2 (25,0 ^b)	k. A.	n. s. ^c
	nach 12 Monaten:	8 ^a	5 (62,5 ^b)	8 ^a	0 (0)	k. A.	0,026 ^c
Duzgun 2008 ^d		50		50			
(„complete closure without debridement in the operating room“)	Gesamt (nach durchschnittlich 92 Wochen):		33 ^b (66 ^b)		0 (0)	k. A.	< 0,05 ^e
	Wagner-Grad II:	6	6 (100)	12	0 (0)	k. A.	< 0,05 ^e
	Wagner-Grad III:	19	13 (68)	18	0 (0)	k. A.	< 0,05 ^e
	Wagner-Grad IV:	25	14 (56)	20	0 (0)	k. A.	< 0,05 ^e
Kessler 2003		15		13			
(keine Definition berichtet)	nach 4 Wochen:	14 ^a	2 (14,3 ^b)	13	0 (0)	k. A.	k. A.
Khandelwal 2013 ^f		20		20			
(keine Definition berichtet)	nach 10 Wochen:		12 ^b (60) ^g		8 ^b (40) ^g	k. A.	0,035 ^h
Khandelwal 2013 ⁱ		20		20			
(keine Definition berichtet)	nach 10 Wochen:		12 ^b (60) ^g		16 ^b (80) ^g	k. A.	0,035 ^h
Löndahl 2010		49		45			
(„completely covered by epithelial regeneration and remained so until the next visit in the study“)	nach 12 Monaten:	48 ^j	25 (52)	42 ^j	12 (29)	k. A.	0,03 ^c
Ma 2013		18		18			
(keine Definition berichtet)	nach 2 Wochen:		0 (0)		0 (0)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ergebnisse zum Wundverschluss (Fortsetzung)

a: Anzahl an ausgewerteten Patienten
 b: eigene Berechnung
 c: Fisher's exakter Test
 d: Die mittlere Nachbeobachtungsdauer und damit der Auswertungszeitpunkt wurden nur gruppenübergreifend mit 92 (± 12) Wochen (MW (\pm SD)) angegeben.
 e: Mann-Whitney-Test
 f: Die Studie besitzt 3 Behandlungsarme. In dieser Zeile werden die Ergebnisse HBO versus antiseptische Wundversorgung dargestellt.
 g: Die Ergebnisse zu den Wundverschlüssen erfolgt lediglich als relative Angabe. Berücksichtigt man bei der Berechnung der Anzahl der Ereignisse die berichteten Studienabbrecher, so ergibt sich für die beiden Kontrollgruppen eine ungerade Anzahl an Wundverschlüssen. Daher wurden für die Ergebnisdarstellung die jeweils 20 randomisierten Patienten je Behandlungsgruppe herangezogen.
 h: Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich der Ergebnisse der 3 Behandlungen mittels ANOVA. Es wurden keine p-Werte zum Vergleich der Ergebnisse der HBO versus antiseptische Wundversorgung beziehungsweise HBO versus Wachstumsfaktoren angegeben.
 i: Die Studie besitzt 3 Behandlungsarme. In dieser Zeile werden die Ergebnisse HBO versus lokal applizierte Wachstumsfaktoren dargestellt. In der Meta-Analyse und der Ableitung der Beleglage blieb dieser Behandlungsarm unberücksichtigt.
 j: Anzahl an Patienten der ITT-Auswertung ohne die zensierten Todesfälle
 ANOVA: Varianzanalyse (engl.: analysis of variance); HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe im Volltext; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; n. s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation)

Meta-Analysen zum Wundverschluss

Zum Endpunkt Wundverschluss trat in der metaanalytischen Zusammenfassung (siehe Abbildung 3) der Ergebnisse aus 6 Studien mit insgesamt 309 Patienten eine substantielle Heterogenität ($I^2 = 63,8\%$) auf, sodass kein Gesamteffekt geschätzt werden konnte.

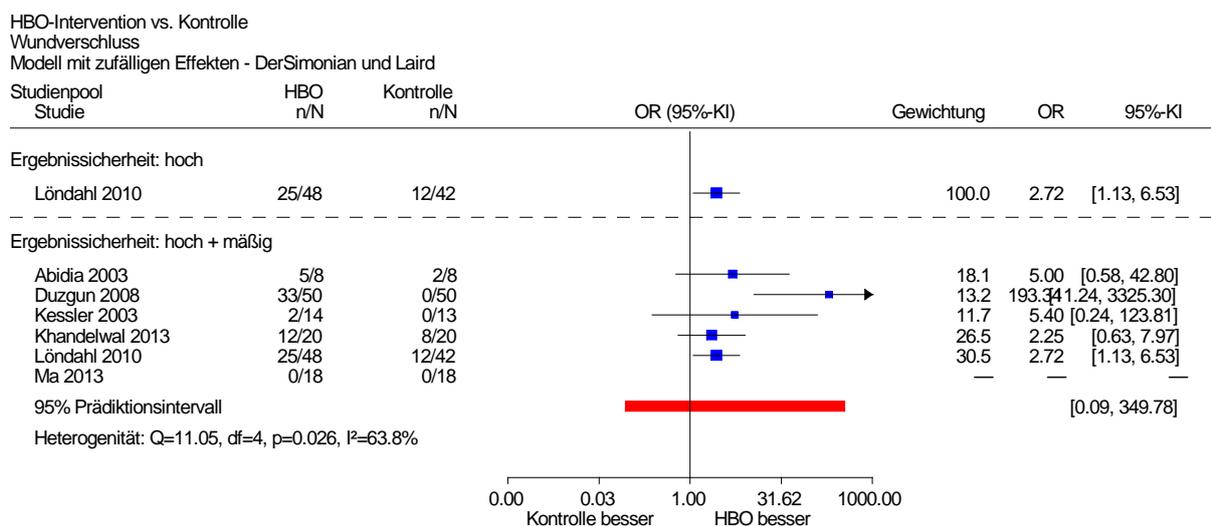


Abbildung 3: Morbidität – Wundverschluss

In dieser Analyse ragte der Effektschätzer der Duzgun-Studie mit einem im Vergleich zu den übrigen Studien extremen Wert hervor. Daher erfolgte eine Sensitivitätsanalyse ohne die Ergebnisse der Duzgun-Studie, um die aufgetretene Heterogenität einzugrenzen.

Sensitivitätsanalysen zum Wundverschluss

In dieser Sensitivitätsanalyse (siehe Abbildung 4) trat keinerlei Heterogenität ($I^2 = 0$) auf. Der Gesamtschätzer für die 5 Studien mit insgesamt 209 Patienten zeigt mit einem OR von 2,82 (95 %-KI [1,45; 5,5]) genau wie der in der Sensitivitätsanalyse ausgeschlossene Effekt von Duzgun 2008 eine statistisch signifikant höhere Rate an Wundverschlüssen nach Durchführung einer zusätzlichen HBO im Vergleich zu der Kontrollgruppe.

In der Studie Ma traten im Gegensatz zu den übrigen Studien keine Ereignisse und damit auch kein Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Wegen der geringen Patientenzahlen hat dies für die Bewertung insgesamt aber keine nennenswerte Bedeutung. Entsprechend ist das Ergebnis der Meta-Analyse, in der diese Studie unberücksichtigt bleibt, verlässlich. Ein bedeutsamer Einfluss auf den gemeinsamen Effektschätzer oder gar die statistische Signifikanz ist nicht anzunehmen.

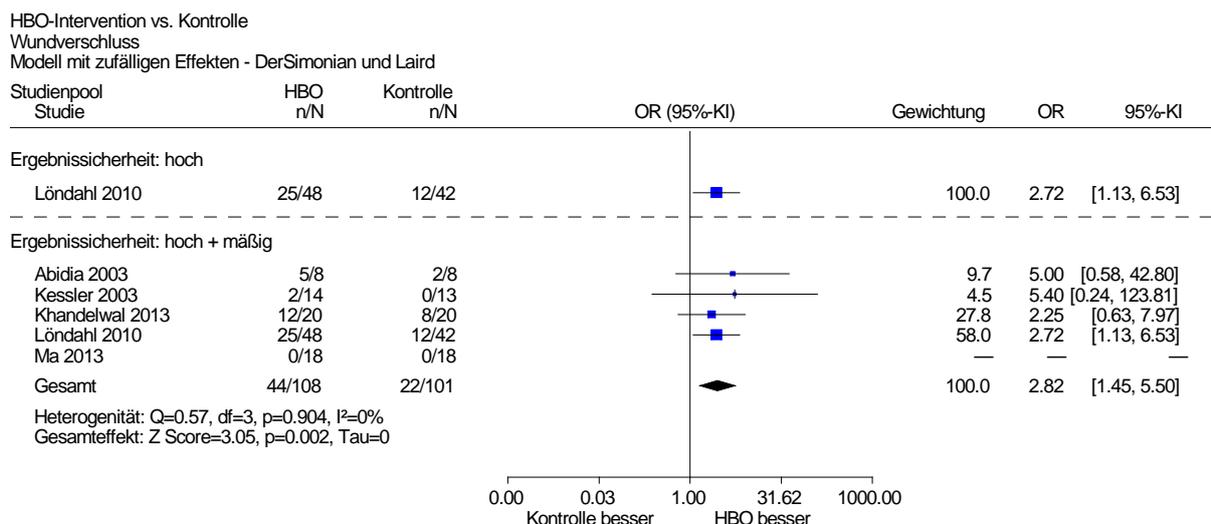


Abbildung 4: Morbidität – Wundverschluss (Sensitivitätsanalyse ohne Duzgun 2008)

Die einzige Studie (Löndahl 2010) dieser Analyse, die eine hohe qualitative Ergebnis-sicherheit besitzt, zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der HBO-Gruppe ($p = 0,03$). Daher ergibt sich bei homogener Studienlage für den Endpunkt Wundverschluss ein Beleg für einen patientenrelevanten Zusatznutzen der HBO im Vergleich zu einer alleinigen Standardwundversorgung.

Neben dem Wundverschluss wird in der Studie Khandelwal 2013 darüber hinaus die Dauer bis zum Wundverschluss berichtet. Jedoch bezogen sich die Angaben allein auf die Patienten, die einen erfolgreichen Wundverschluss erzielt hatten, sodass die Daten aufgrund des Nichtberücksichtigungsanteils von mehr als 30 % nicht in die Auswertung einfließen konnten.

A.3.2.2.2 Amputation (Minor- und Majoramputation)

A.3.2.2.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation)

Der Endpunkt Amputation (Minor- und Majoramputation) wird in 6 Studien berichtet (siehe Tabelle 19 und Tabelle 20).

Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Amputation (Minor- und Majoramputation)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Abidia 2003	hoch	ja	nein ^a	unklar ^b	ja	hoch
Doctor 1992	hoch	unklar ^c	unklar ^d	unklar ^e	ja	hoch
Duzgun 2008	hoch	unklar ^c	ja	unklar ^f	ja	hoch
Faglia 1996 ^g	hoch	ja	ja	unklar ^e	ja	hoch
Faglia 1996 ^h	hoch	unklar ^c	ja	unklar ^e	ja	hoch
Kessler 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Khandelwal 2013	Endpunkt nicht berichtet					
Löndahl 2010	niedrig	ja	ja ⁱ	ja	ja	niedrig
Ma 2013	hoch	unklar ^c	ja	unklar ^{b,j}	ja	hoch

a: Von den 18 randomisierten Patienten wurden 2 in der Auswertung nicht berücksichtigt.
 b: Der Endpunkt Amputation wird in den Ergebnissen, nicht aber in den Methoden berichtet.
 c: keine Angaben, ob und, wenn ja, wie die endpunkterhebenden Personen verblindet wurden
 d: keine Angaben zu der Anzahl an ausgewerteten Patienten je Behandlungsarm
 e: keine Angaben über die Dauer der Nachbeobachtung in beiden Behandlungsgruppen
 f: Die Nachbeobachtungsdauer wurde nur für die gesamte Stichprobe, nicht aber getrennt nach Behandlungsgruppe angegeben.
 g: Bewertung für Majoramputation
 h: Bewertung für Minoramputation
 i: 4 der 94 randomisierten Patienten (1 Patient der HBO- und 3 Patienten der Kontrollgruppe) verstarben im Studienverlauf und wurden nicht in der Analyse berücksichtigt.
 j: Der Endpunkt Amputation wird in den Ergebnissen lediglich als unerwünschtes Ereignis berichtet.
 HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; ITT: intention to treat

A.3.2.2.2 Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation)

Tabelle 20: Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation)

Studie / Auswertungs- zeitpunkt / Wagner-Grad	HBO		Vergleich		HBO vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
Abidia 2003	9		9			
(Auswertungszeit- punkt unklar)	k. A. ^a	Major: 1 (k. A.) Minor: 1 (k. A.)	k. A. ^a	Major: 1 (k. A.) Minor: 0 (0)	k. A. k. A.	n. s. ^b n. s. ^b
Doctor 1992	15 ^c		15 ^c			
(Auswertungszeit- punkt unklar)		Major: 2 (k. A.) Minor: 4 (k. A.)		Major: 7 (k. A.) Minor: 2 (k. A.)	k. A. k. A.	< 0,05 ^d n. s. ^d
Duzgun 2008 ^e	50		50			
Gesamt (nach durchschnittlich 92 Wochen):		Major: 0 (0) Minor: 4 (8)		Major: 17 (34) Minor: 24 (48)	k. A. k. A.	< 0,05 ^f < 0,05 ^f
Wagner-Grad II:	6	Major: 0 (0) Minor: 0 (0)	12	Major: 0 (0) Minor: 4 (33)	k. A. k. A.	n. s. ^f < 0,05 ^f
Wagner-Grad III:	19	Major: 0 (0) Minor: 1 (5)	18	Major: 0 (0) Minor: 17 (94)	k. A. k. A.	n. s. ^f < 0,05 ^f
Wagner-Grad IV:	25	Major: 0 (0) Minor: 3 (12)	20	Major: 17 (85) Minor: 3 (15)	k. A. k. A.	< 0,05 ^f < 0,05 ^f
Faglia 1996	36		34			
Gesamt (Auswertungs- zeitpunkt unklar):	35 ^g	Major: 3 (8,6) Minor: 21 (60) ^h	33 ^g	Major: 11 (33,3) Minor: 12 (36,4)	k. A. k. A.	0,016 ⁱ 0,61 ⁱ
Wagner-Grad II:	4	Major: 0 (0)	5	Major: 0 (0)	k. A.	k. A.
Wagner-Grad III:	9 ^j	Major: 1 (11,1) ^h	8	Major: 0 (0)	k. A.	0,33 ⁱ
Wagner-Grad IV:	22	Major: 2 (9,1)	20	Major: 11 (55)	k. A.	0,002 ⁱ
Löndahl 2010	49		45			
nach 12 Monaten:	48 ^g	Major: 3 (6,1) ^h Minor: 4 (8,2) ^h	42 ^g	Major: 1 (2,2) ^h Minor: 4 (8,9) ^h	k. A. k. A.	0,531 ^{h,k} 0,882 ^{h,k}
Ma 2013 ^l	18		18			
nach 2 Wochen:		Major: 0 (0) Minor: 0 (0)		Major: 0 (0) Minor: 0 (0)	k. A. k. A.	k. A. k. A.

(Fortsetzung)

so zeigt sich ein nicht gerichtetes Ergebnis und somit kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

Zum Endpunkt **Minoramputation** trat in der metaanalytischen Zusammenfassung (siehe Abbildung 6) der Ergebnisse aus 6 Studien mit 342 Patienten eine erhebliche Heterogenität ($I^2 = 80,9\%$) auf, sodass kein gemeinsamer Effekt berechnet wurde.

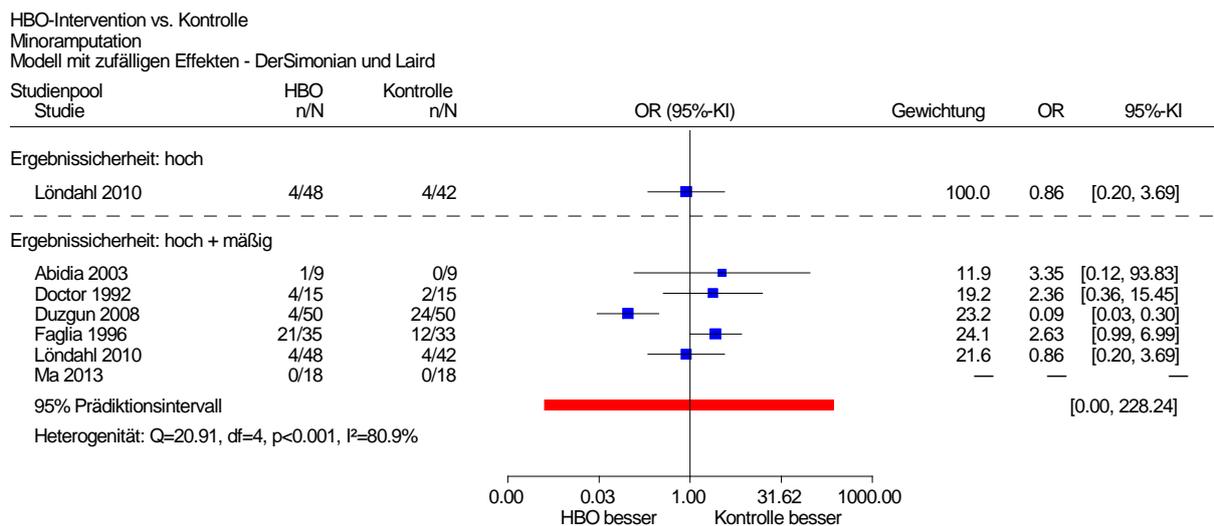


Abbildung 6: Morbidität – Minoramputation

Die einzige Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Löndahl 2010) zeigt für den Endpunkt **Minoramputation** nach 12 Monaten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,882$). Betrachtet man die Gesamtheit aller Studien, so zeigt sich ein nicht gerichtetes Ergebnis und somit kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

A.3.2.2.3 Schmerz

Zum patientenrelevanten Endpunkt Schmerz werden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

A.3.2.2.4 Kardiovaskuläre Morbidität

Zum patientenrelevanten Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität werden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

A.3.2.3 Unerwünschte Wirkungen der Therapie

A.3.2.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

In 6 der 8 eingeschlossenen Studien finden sich Angaben zu unerwünschten Wirkungen der Therapie (siehe Tabelle 21 und Tabelle 22).

Tabelle 21: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Abidia 2003	hoch	ja	unklar ^a	unklar ^b	ja	hoch
Doctor 1992	hoch	unklar ^c	unklar ^d	unklar ^{b, e, f}	ja	hoch
Duzgun 2008	Endpunkt nicht berichtet					
Faglia 1996	hoch	unklar ^c	ja	unklar ^{b, e, f}	ja	hoch
Kessler 2003	hoch	unklar ^c	ja ^g	unklar ^{b, e}	ja	hoch
Khandelwal 2013	Endpunkt nicht berichtet					
Löndahl 2010	niedrig	ja	unklar ^h	ja	ja	niedrig
Ma 2013	hoch	unklar ^c	ja	unklar ^b	ja	hoch
a: Von den 18 randomisierten Patienten wurden 2 in der Auswertung vermutlich nicht berücksichtigt. b: Der Endpunkt UE wird in den Ergebnissen, nicht aber in den Methoden berichtet. c: keine Angaben, ob und, wenn ja, wie die endpunkterhebenden Personen verblindet wurden d: keine Angaben zu der Anzahl an ausgewerteten Patienten je Behandlungsarm e: keine oder unklare Angaben, ob und wie häufig unerwünschte Ereignisse in den Behandlungsgruppen auftraten und ob alle UE beider Gruppen konsequent erfasst und berichtet wurden f: keine Angaben über die Dauer der Nachbeobachtung in beiden Behandlungsgruppen g: 1 Patient der Interventionsgruppe wurde nach Studienabbruch wegen UE nicht in der Analyse berücksichtigt. h: 4 der 94 randomisierten Patienten (1 Patient der HBO- und 3 Patienten der Kontrollgruppe) verstarben im Studienverlauf. Es bleibt unklar, inwieweit andere UE, die bei diesen Patienten zuvor auftraten, berichtet werden. HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; ITT: intention to treat; UE: unerwünschtes Ereignis						

A.3.2.3.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

Tabelle 22: Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

Studie	Unerwünschte Ereignisse	HBO		Vergleich		HBO vs. Vergleich OR [95 %-KI]; p-Wert
		N	Anzahl (%)	N	Anzahl (%)	
Abidia 2003 (nach 12 Monaten)	“no adverse events related to hyperbaric therapy were recorded”	9	0 (0)	9	0 (0)	k. A.; k. A.
Doctor 1992 (Auswertungszeitpunkt unklar)	“There were no complications related to the HBO.”	k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.; k. A.
Faglia 1996		36		34		
(Auswertungszeitpunkt unklar)	Barotrauma der Ohren	35 ^a	2 (5,6 ^b)	33 ^a	0 (0)	k. A.; k. A.
Kessler 2003 (nach 4 Wochen)	Otitis nach Barotrauma (Studienausschluss)	15	1 (6,7 ^b)	13	0 (0)	k. A.; k. A.
Löndahl 2010 ^c		49		45		
(nach 12 Monaten)	Tod		1 (2,0 ^b)		3 (6,7 ^b)	k. A.; 0,298 ^{b, d}
	Bewusstseinsverlust nach Überdrucktherapie		0 (0)		1 (2,2 ^b)	k. A.; 0,360 ^{b, d}
	Hypoglykämie (innerhalb von 6 Stunden nach HBO)		2 (4,1 ^b)		4 (8,9 ^b)	k. A.; 0,515 ^{b, d}
	Otitis nach Barotrauma		1 (2,0 ^b)		0 (0)	k. A.; k. A.
	Ohrschmerz aufgrund fehlenden Druckausgleichs mit Anlage eines Paukenröhrchens		2 (4,1 ^b)		2 (4,4 ^b)	k. A.; 0,997 ^{b, d}
	Schwindel		1 (2,0 ^b)		0 (0)	k. A.; 0,514 ^{b, d}
	Kataraktverschlechterung		1 (2,0 ^b)		0 (0)	k. A.; 0,514 ^{b, d}
	kleine Kopfverletzung nach Sturz in Druckkammer		0 (0)		1 (2,2 ^b)	k. A.; 0,360 ^{b, d}
	Klaustrophobie		1 (2,0 ^b)		1 (2,2 ^b)	k. A.; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie (Fortsetzung)

Studie	Unerwünschte Ereignisse	HBO		Vergleich		HBO vs. Vergleich
		N	Anzahl (%)	N	Anzahl (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Ma 2013 (nach 2 Wochen)	„No serious complications such as death or amputation or other adverse reactions such as barotraumatic otitis, dizziness, seizures, or pneumothorax occurred.”	18	0 (0)	18	0 (0)	k. A.; k. A.
a: Anzahl der ausgewerteten Patienten b: eigene Berechnung c: 4 der 94 randomisierten Patienten (1 Patient der HBO- und 3 Patienten der Kontrollgruppe) verstarben im Studienverlauf. Inwieweit andere UE, die bei diesen Patienten zuvor auftraten, dokumentiert wurden, ist unklar. d: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [54]) CSZ: Criterion z for the chi-squared test; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis						

Meta-Analysen zum Barotrauma der Ohren als unerwünschte Wirkung der Therapie

Da das Barotrauma der Ohren als einzige unerwünschte Wirkung der HBO in mehreren Studien berichtet wird, wurden die statistisch nicht signifikanten Ergebnisse aus 5 Studien mit 244 Patienten in einer Meta-Analyse zusammengefasst (siehe Abbildung 7). Hierbei zeigte sich keine Heterogenität ($I^2 = 0$) zwischen den Studien. In 2 dieser 5 Studien (Abidia 2003, Löndahl 2010) erhielten 54 Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls eine hyperbare Therapie. Dennoch traten die beobachteten Barotraumen ausschließlich bei Patienten nach einer HBO auf.

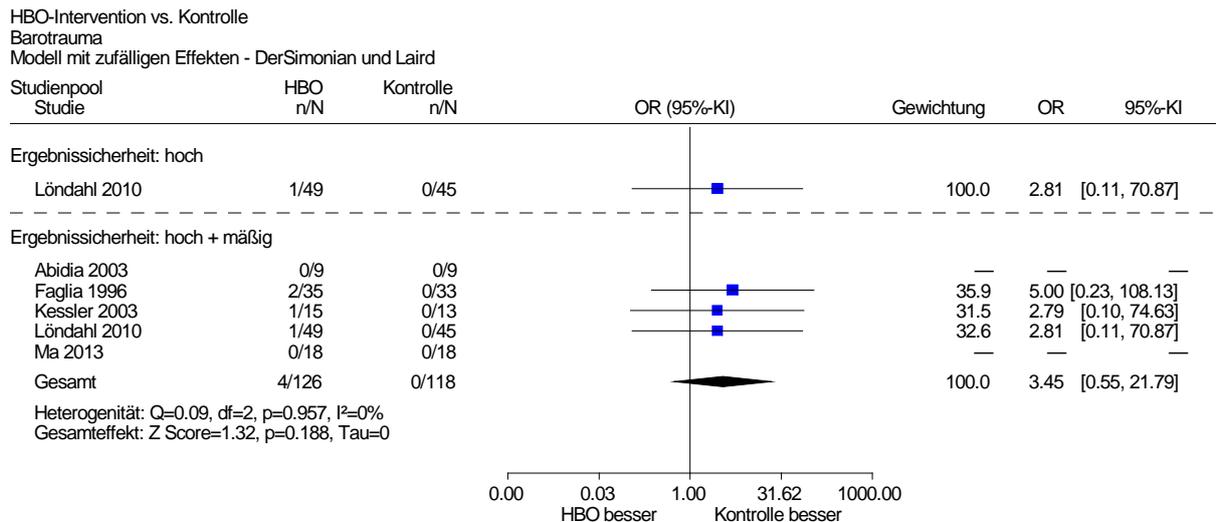


Abbildung 7: Unerwünschte Wirkungen der Therapie – Barotrauma der Ohren

Ogleich die Effekte der 5 Studien dieselbe Effektrichtung aufweisen, zeigen weder der Gesamtschätzer noch eine der Einzelstudien für den Endpunkt Barotrauma der Ohren einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zur anderen Behandlungsoption.

A.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

A.3.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Angaben zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in 2 Studien gemacht (siehe Tabelle 23 und Tabelle 24).

Tabelle 23: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Abidia 2003	hoch	ja	unklar ^a	unklar ^b	ja	hoch
Doctor 1992	Endpunkt nicht berichtet					
Duzgun 2008	Endpunkt nicht berichtet					
Faglia 1996	Endpunkt nicht berichtet					
Kessler 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Khandelwal 2013	Endpunkt nicht berichtet					
Löndahl 2010	niedrig	ja	nein ^c	unklar ^d	ja	hoch
Ma 2013	Endpunkt nicht berichtet					
a: Von den 18 randomisierten Patienten wurden 2 in der Auswertung vermutlich nicht berücksichtigt. b: Es erfolgte keine numerische oder grafische Darstellung der gemessenen Lebensqualitätsdaten, sondern nur eine Beschreibung der Unterschiede innerhalb und zwischen den Behandlungsgruppen im Fließtext. Zudem bleibt unklar, zu welchen Zeitpunkten die Lebensqualität gemessen und welche statistischen Tests zur Auswertung herangezogen wurden. c: Es wurden nur die Patienten betrachtet, die mindestens 36 HBO-Sitzungen erhalten hatten. d: Es erfolgte keine numerische, sondern lediglich eine grafische Darstellung der gemessenen Lebensqualitätsdaten. HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; ITT: intention to treat						

A.3.2.4.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 24: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie / Auswertungszeitpunkt	(Sub-)Skala bzw. (Grund-)Dimension	Scores zu Studienbeginn (MW (SE))	Scores zu Studienende (MW (SE))	Richtung des Gruppenunterschiedes HBO vs. Vergleich	Gruppenunterschied HBO vs. Vergleich (MWD [95 %-KI]; p-Wert) zu Studienende
HADS					
Abidia 2003 ^a	Depression	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^b
	Angst	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^b
SF-36					
Abidia 2003 ^a	Vitalität	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	körperliche Funktionsfähigkeit	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	körperliche Schmerzen	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	allgemeine Gesundheitswahrnehmung	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	körperliche Rollenfunktion	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	emotionale Rollenfunktion	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	soziale Funktionsfähigkeit	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	psychisches Wohlbefinden	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
Löndahl 2010 ^d (nach 12 Monaten)	körperliche Gesundheit	HBO: 30,5 (1,5) ^e Vergleich: 29 (1,5) ^e	HBO: 31,5 (1,5) ^e Vergleich: 32 (2) ^e	↔	-0,5 [-5,4; 4,4] ^f ; k. A.
	psychische Gesundheit	HBO: 48 (2,3) ^e Vergleich: 47 (2) ^e	HBO: 53 (2) ^e Vergleich: 46,5 (3) ^e	↔	6,5 [-0,6; 13,6] ^f ; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fortsetzung)

Studie / Auswertungszeitpunkt	(Sub-)Skala bzw. (Grund-)Dimension	Scores zu Studienbeginn (MW (SE))	Scores zu Studienende (MW (SE))	Richtung des Gruppenunterschiedes HBO vs. Vergleich	Gruppenunterschied HBO vs. Vergleich (MWD [95 %-KI]; p-Wert) zu Studienende
Löndahl 2010 ^d (nach 12 Monaten)	Vitalität	HBO: 53 (3,5) ^e Vergleich: 49 (5) ^e	HBO: 59,5 (4) ^e Vergleich: 51 (5,5) ^e	↔	8,5 [-4,8; 21,8] ^f ; k. A.
	körperliche Funktionsfähigkeit	HBO: 40 (4) ^e Vergleich: 32 (4) ^e	HBO: 43 (5) ^e Vergleich: 41 (5) ^e	↔	2 [-11,9; 15,9] ^f ; k. A.
	körperliche Schmerzen	HBO: 59 (5,5) ^e Vergleich: 50 (6) ^e	HBO: 60,5 (4,5) ^e Vergleich: 57 (5,5) ^e	↔	3,5 [-10,4; 17,4] ^f ; k. A.
	allgemeine Gesundheitswahrnehmung	HBO: 52 (3,5) ^e Vergleich: 48,5 (4) ^e	HBO: 55 (4,5) ^e Vergleich: 46 (4,5) ^e	↔	9 [-3,5; 21,5] ^f ; k. A.
	körperliche Rollenfunktion	HBO: 23 (6) ^e Vergleich: 28 (6,5) ^e	HBO: 46 (7) ^e Vergleich: 45 (6) ^e	↔	1 [-17,1; 19,1] ^f ; k. A.
	emotionale Rollenfunktion	HBO: 55 (7) ^e Vergleich: 50 (8) ^e	HBO: 80 (6) ^e Vergleich: 60 (8) ^e	↑	20 [0,4; 39,6] ^f ; k. A.
	soziale Funktionsfähigkeit	HBO: 69 (5,5) ^e Vergleich: 69 (5) ^e	HBO: 79 (5) ^e Vergleich: 68,5 (7) ^e	↔	10,5 [-6,4; 27,4] ^f ; k. A.
	psychisches Wohlbefinden	HBO: 76,5 (3,5) ^e Vergleich: 69 (3,5) ^e	HBO: 77 (3) ^e Vergleich: 70 (4) ^e	↔	7 [-2,8; 16,8] ^f ; k. A.
<p>a: Die hierfür genutzten Messzeitpunkte sind nicht genannt. b: Test nicht genannt c: Mann-Whitney-Test d: Nur für 71 der zu Studienbeginn randomisierten 94 Patienten (76 %), die mindestens 36 hyperbare Behandlungen erhalten hatten, wurde die Lebensqualität nach 12 Monaten ausgewertet. e: Die Werte wurden näherungsweise aus Grafiken extrahiert. f: eigene Berechnung aus den Scores zu Studienende ↑: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der HBO-Gruppe ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p>HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. s.: nicht statistisch signifikant; SE: Standardfehler; SF: short form</p>					

Die Ergebnisse für diesen Endpunkt wurden nicht metaanalytisch zusammengefasst. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

A.3.2.5 Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

Zum patientenrelevanten Endpunkt Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit werden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

A.3.2.6 Krankenhausaufenthaltsdauer

In 5 der 8 Studien (Doctor 1992, Duzgun 2008, Faglia 1996, Kessler 2003, Ma 2013) erfolgte die Behandlung im stationären Rahmen, wobei in 2 dieser 5 Studien (Kessler 2003, Ma 2013) die Patienten unabhängig vom jeweiligen Wund- und Gesundheitsstatus nach Abschluss der zweiwöchigen Behandlung aus dem Krankenhaus entlassen und in der Studie Kessler 2003 ambulant nachbeobachtet wurden, sodass keine Daten zur Krankenhausaufenthaltsdauer berichtet werden konnten. Lediglich in den beiden Studien Doctor 1992 und Faglia 1996 finden sich Angaben zur tatsächlich benötigten Krankenhausaufenthaltsdauer.

A.3.2.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Angaben zum Endpunkt Krankenhausaufenthaltsdauer werden in 2 Studien gemacht (siehe Tabelle 25 und Tabelle 26).

Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene:
 Krankenhausaufenthaltsdauer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Abidia 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Doctor 1992	hoch	unklar ^a	unklar ^b	unklar ^c	ja	hoch
Duzgun 2008	Endpunkt nicht berichtet					
Faglia 1996	hoch	unklar ^a	ja	unklar ^{c, d}	ja	hoch
Kessler 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Khandelwal 2013	Endpunkt nicht berichtet					
Löndahl 2010	Endpunkt nicht berichtet					
Ma 2013	Endpunkt nicht berichtet					
a: keine Angaben, ob und, wenn ja, wie die endpunkterhebenden Personen verblindet wurden b: keine Angaben zu der Anzahl an ausgewerteten Patienten je Behandlungsarm c: keine Angaben über die Dauer der Nachbeobachtung in beiden Behandlungsgruppen d: Der Endpunkt Krankenhausaufenthaltsdauer wird in den Ergebnissen, nicht aber in den Methoden berichtet. ITT: intention to treat						

A.3.2.6.2 Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Die beiden Studien zeigen für den Endpunkt Krankenhausaufenthaltsdauer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Studie	HBO		Vergleich		Gruppenunterschied HBO vs. Vergleich [Tage] (MWD [95 %-KI]; p-Wert)
	N	Verweildauer [Tage] MW (SD bzw. Spanne)	N	Verweildauer [Tage] MW (SD bzw. Spanne)	
Doctor 1992	15 ^a	40,6 (23–65)	15 ^a	47,0 (20–69)	-6,4 ^b [k. A.]; n. s.
Faglia 1996	36		34		
	35 ^c	43,2 (31)	33 ^c	50,8 (32)	-7,6 ^b [k. A.]; 0,37

a: Die Studie berichtet nicht explizit über die Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe, sondern nur, dass in Summe 30 Patienten eingeschlossen wurden. Unter der Annahme einer gleichmäßigen Aufteilung wurde die Anzahl an Patienten je Gruppe mit 15 beziffert.
 b: eigene Berechnung
 c: Anzahl an ausgewerteten Patienten

HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n. s. nicht statistisch signifikant; SD: Standardabweichung (engl.: standard deviation)

Meta-Analysen zur Krankenaufenthaltsdauer

Da für die Beobachtungen von Doctor 1992 keine Angaben zur Varianz vorlagen, wurden für die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse Ersetzungsverfahren mit unterschiedlichen Annahmen angewendet.

In einer ersten Analyse (siehe Abbildung 8) wurde für beide Behandlungsgruppen von Doctor 1992 eine Standardabweichung von 10 Tagen angenommen, was aus den Angaben zur Spannweite in Höhe von 42 und 49 Tagen abgeleitet wurde. Dabei trat keine Heterogenität ($I^2 = 0$) auf und es zeigt sich mit einem Hedges' g von -0,35 (95 %-KI [-0,75; 0,05]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

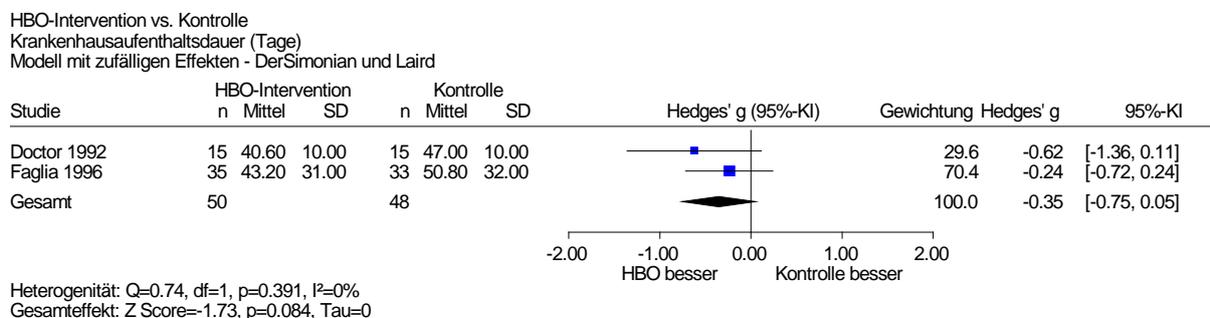


Abbildung 8: Krankenhausaufenthaltsdauer – bei einer für Doctor 1992 angenommenen Standardabweichung von 10 Tagen

In einer zweiten Analyse (siehe Abbildung 9) wurde für beide Behandlungsgruppen die mittlere Standardabweichung der Vergleichsstudie Faglia 1996 übernommen, um die fehlenden Daten von Doctor 1992 zu ersetzen. Auch hier trat keine Heterogenität ($I^2 = 0$) auf und der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem Hedges' g von $-0,23$ (95 %-KI $[-0,62; 0,17]$) ebenfalls nicht statistisch signifikant.

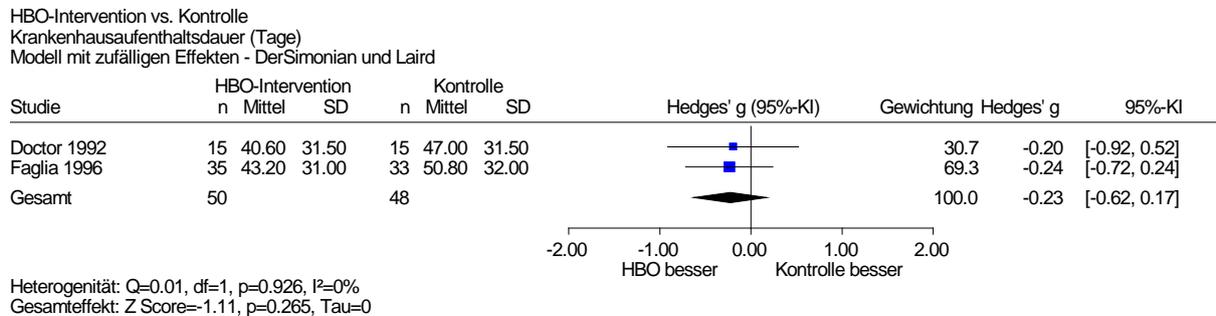


Abbildung 9: Krankenhausaufenthaltsdauer – bei einer von Faglia 1996 für Doctor 1992 übernommenen Standardabweichung

Damit war der Unterschied zwischen den Behandlungen unabhängig von der Art der gewählten Ersetzungsstrategie nicht statistisch signifikant. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

A.4 Kommentar

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung mit anderen aktuellen systematischen Übersichten und Behandlungsleitlinien verglichen.

A.4.1 Einordnung der Ergebnisse gegenüber anderen systematischen Übersichten

Im aktuellen Cochrane Review Kranke 2015 [55] wurden 2 weitere Studien im Vergleich zu dem vorliegenden Vorbericht in die Analyse eingeschlossen:

- Die Studie Lin 2001 [56] wurde für die vorliegende Nutzenbewertung in der Studienselektion im Volltext ausgeschlossen, da sie nur als Abstract verfügbar ist und außer einem nicht patientenrelevanten Endpunkt (vaskuläre Funktion der peripheren Gefäße) keine für diesen Bericht relevanten Endpunkte untersuchte.
- In der zweiten Studie, Wang 2011 [57], die die HBO mit einer extrakorporalen Stoßwellentherapie vergleicht, wurde ausdrücklich auf eine verdeckte Zuteilung (Allocation Concealment) verzichtet, sodass die Gruppenzugehörigkeit vorhersehbar war. Anders als im Cochrane Review wurde diese Studie daher von der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Studienübergreifend kommen Kranke und Kollegen in ihrer systematischen Übersicht zu dem Schluss, dass die HBO kurzfristig einen positiven Effekt auf den Wundverschluss der diabetesbedingten chronischen Fußulzera haben und möglicherweise die Majoramputationsraten senken kann. Allerdings sind die Studien nach ihrer Aussage zumeist mit deutlichen methodischen Mängeln behaftet, sodass die Evidenzlage keine finale Aussage zu einem Nutzen der zusätzlichen HBO im Hinblick auf eine vollständige Wundheilung und die Vermeidung von Amputationen erlaube. Die Studie Löndahl 2010, der als einziger im vorliegenden Bericht ein niedriges Verzerrungspotenzial zugesprochen wurde, wurde von Kranke et al. insgesamt kritischer bewertet, weil in der Studienpublikation Angaben dazu fehlen, ob die Randomisierungsumschläge sequenziell nummeriert und blickdicht waren.

In der Systematischen Übersicht Stoekenbroek 2014 [58] blieb die Studie von Khandelwal 2013 ohne Nennung eines Ausschlussgrundes unberücksichtigt. Obgleich die Autoren eine Heterogenität der Studienpopulationen und der Definition einer peripheren Ischämie erkennen, sehen sie insbesondere bei Patienten mit DFS und peripherer Ischämie einen möglichen Vorteil hinsichtlich eines vollständigen Wundverschlusses zugunsten der HBO. Hierfür erfolgte eine Subgruppenanalyse, in der die Studien mit Patienten mit ischämischen Ulzera (Abidia 2003, Faglia 1996, Löndahl 2010) den Studien zu nicht ischämischen Ulzera (Kessler 2003, Ma 2013) gegenübergestellt wurden. Anders als im vorliegenden Bericht blieben die Ergebnisse von Doctor 1992 und Duzgun 2008 darin aufgrund des unbekanntes vaskulären Status der eingeschlossenen Patienten unberücksichtigt. Stoekenbroek et al. schränken jedoch selbst ein, dass die Ergebnisse ihrer Subgruppenanalyse aufgrund der geringen Datenmenge nicht als definitiv gelten können.

Aufgrund der geringen Validität der 7 eingeschlossenen Studien wird eine regelhafte Anwendung der HBO von Stoekenbroek und Kollegen nicht befürwortet, zumal aktuell keine verlässliche Spezifizierung der Therapieparameter und der Patienten, die in besonderem Maße von der Behandlung profitieren würden, getroffen werden kann. Die Autoren sprechen sich daher genau wie Kranke und Kollegen dafür aus, dass weitere Studien mit ausreichend hoher Fallzahl und Validität benötigt werden, um die Wirksamkeit der HBO abschließend beurteilen zu können.

A.4.2 Einordnung der Ergebnisse gegenüber nationalen und internationalen Leitlinien

Basierend auf den Studienergebnissen von Löndahl 2010 befürwortet eine deutsche S3-Leitlinie aus 2012 [19] die zusätzliche Anwendung der HBO bei amputationsbedrohten Extremitäten nach Ausschöpfen der Revaskularisationsmaßnahmen mit einem Empfehlungsgrad B. Die Ergebnisse von Khandelwal 2013 und Ma 2013 können erst in der Aktualisierung dieser Leitlinie nach Ablauf der Gültigkeit (31.05.2016) berücksichtigt werden.

Die Nationale VersorgungsLeitlinie „Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ aus 2010 [59] beinhaltet keine Aussage oder Empfehlung zur HBO, wird jedoch derzeit aktualisiert.

In einer im August 2015 aktualisierten Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [60] wird die HBO zur Behandlung eines DFS (außerhalb von klinischen Studien) explizit nicht empfohlen. Hierfür wurden jedoch ausschließlich die Ergebnisse der Studien Abidia 2003, Faglia 1996, Löndahl 2010 und Ma 2013 herangezogen. Die Studien Doctor 1992, Duzgun 2008 und Khandelwal 2013 wurden wegen Gründen wie ungeeignetes Studiendesign oder ungeeignete Standardwundversorgung aus der Analyse ausgeschlossen. Die Studie Kessler 2003 wurde offenbar nicht identifiziert. Auf Basis der eingeschlossenen Studien bescheinigt die NICE-Leitliniengruppe der HBO eine (im Vergleich zu der alleinigen Standardwundversorgung) höhere Wundverschlussrate nach 12 Wochen, jedoch bei schwacher Evidenzlage. Für die Amputationsrate, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen fand die Gruppe keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsformen. Diese Einschätzung deckt sich trotz des abweichenden Studienpools weitestgehend mit den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung.

In der aktuellen evidenzbasierten Leitlinie der Undersea and Hyperbaric Medical Society [61] schlagen die Autoren die HBO als ergänzende Maßnahme zur Standardwundversorgung bei Patienten mit einem DFS ab Wagner-Grad III oder größer vor, um das Risiko von Majoramputationen und Wundheilungsstörungen zu senken. Hierbei verweisen sie jedoch explizit auf die moderate Evidenzlage und sprechen lediglich eine „Kann-Empfehlung“ aus. Für Patienten mit einem diabetischen Ulkus Wagner-Grad II sprechen sie sich mit einer „Kann-Empfehlung“ gegen die HBO als ergänzende Maßnahme aus.

A.5 Literatur

1. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot. Amsterdam: IWGDF; 1999.
2. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG et al. Diabetic foot ulcers; part II: management. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(1): 21e1-e24.
3. Tentolouris N. Introduction. In: Katsilambros N, Dounis E, Makrilakis K, Tentolouris N, Tsapogas P (Ed). *Atlas of the diabetic foot*. Chichester: Wiley; 2010. S. 1-10.
4. Vileikyte L. Diabetic foot ulcers: a quality of life issue. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(4): 246-249.
5. Goodridge D, Trepman E, Embil JM. Health-related quality of life in diabetic patients with foot ulcers: literature review. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2005; 32(6): 368-377.
6. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2014; 9(Suppl 2): S169-S177.
7. Müller N, Tabitha H, Freitag M, Gerste B, Haupt C, Müller UA. Diabetes mellitus Typ 2. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra B-P, Schmacke N (Ed). *Schwerpunkt: Depression*. Berlin: Schattauer; 2013/2014. S. 131-154. (Versorgungs-Report; Band 2013/2014).
8. Sämann A, Tajiyeva O, Müller N, Tschauener T, Hoyer H, Wolf G et al. Prevalence of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: a cross-sectional study. *Diabet Med* 2008; 25(5): 557-563.
9. Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. Diabetes mellitus in Deutschland. *GBE kompakt* 2011; 2(3): 1-6.
10. Heller G, Günster C, Schellschmidt H. Wie häufig sind Diabetes-bedingte Amputationen unterer Extremitäten in Deutschland? *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(09): 429-433.
11. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 1): 225-231.
12. O'Loughlin A, McIntosh C, Dinneen SF, O'Brien T. Basic concepts to novel therapies: a review of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2010; 9(2): 90-102.
13. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Spraul M. Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004; 13(Suppl 2): 9-30.
14. Faglia E, Favales F, Quarantiello A, Calia P, Clelia P, Brambilla G et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 625-630.
15. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35(6): 528-531.

16. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2(2): 64-122.
17. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(Suppl 1): S78-S89.
18. Doupis J, Aristidis V. Classification, diagnosis, and treatment of diabetic foot ulcers. *Wounds* 2008; 20(6): 117-126.
19. Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung. Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz [online]. 12.06.2012 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-0011_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-06.pdf.
20. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Maltezos E. The role of hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot ulcers. *Angiology* 2012; 63(4): 302-314.
21. Strauss MB, Bryant BJ, Hart GB. Transcutaneous oxygen measurements under hyperbaric oxygen conditions as a predictor for healing of problem wounds. *Foot Ankle Int* 2002; 23(10): 933-937.
22. Hess CL, Howard MA, Attinger CE. A review of mechanical adjuncts in wound healing: hydrotherapy, ultrasound, negative pressure therapy, hyperbaric oxygen, and electrostimulation. *Ann Plast Surg* 2003; 51(2): 210-218.
23. Feldmeier JJ, Hopf HW, Warriner RA 3rd, Fife CE, Gesell LB, Bennett M. UHMS position statement: topical oxygen for chronic wounds. *Undersea Hyperb Med* 2005; 32(3): 157-168.
24. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127(Suppl 1): 131S-141S.
25. Sebestény M, Balogh A, Nemes A, Besznyák I. Die Wirkung hyperbaren Sauerstoffs auf die aeroben Bakterien. *Z Exp Chir* 1976; 9(2): 84-88.
26. Barnes RC. Point: hyperbaric oxygen is beneficial for diabetic foot wounds. *Clin Infect Dis* 2006; 43(2): 188-192.
27. Huang KC, Hsu WH, Peng KT, Huang TJ, Hsu RW. Hyperbaric oxygen therapy in orthopedic conditions: an evaluation of safety. *J Trauma* 2006; 61(4): 913-917.
28. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25(6): 513-518.
29. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992; 38(3): 112-114, 111.
30. Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg* 2008; 47(6): 515-519.

31. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: a randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19(12): 1338-1343.
32. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2378-2382.
33. Khandelwal S, Chaudhary P, Poddar DD, Saxena N, Singh RAK, Biswal UC. Comparative study of different treatment options of grade III and IV diabetic foot ulcers to reduce the incidence of amputations. *Clin Pract* 2013; 3(1): 20-24.
34. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 998-1003.
35. Löndahl M, Landin-Olsson M, Katzman P. Hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer. *Diabet Med* 2011; 28(2): 186-190.
36. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C, Sellman A, Wykman A et al. A prospective study: hyperbaric oxygen therapy in diabetics with chronic foot ulcers. *J Wound Care* 2006; 15(10): 457-459.
37. Ma L, Li P, Shi Z, Hou T, Chen X, Du J. A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer. *Ostomy Wound Manage* 2013; 59(3): 18-24.
38. St. Joseph's Healthcare Hamilton. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) for chronic diabetic lower limb ulcers: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.05.2013 [Zugriff: 10.08.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621608>.
39. Chang Gung Memorial Hospital. Hyperbaric oxygen therapy in diabetics with chronic foot ulcers and improvement of quality of life: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.12.2014 [Zugriff: 10.08.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328508>.
40. Academic Medical Center. Does applying more oxygen cure lower extremity sores? [online]. In: *Nederlands Trial Register*. [Zugriff: 10.08.2015]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3944>.
41. David Grant U.S. Air Force Medical Center. Hyperbaric oxygen for wagner II diabetic lower extremity ulcers: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.02.2015 [Zugriff: 10.08.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954901>.
42. Medical University of Graz. Hyperbaric oxygenation in diabetic ulcer: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 01.2014 [Zugriff: 10.08.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042339>.

43. O'Reilly D, Linden R, Fedorko L, Tarride JE, Jones WG, Bowen JM et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial comparing standard wound care with adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBOT) to standard wound care only for the treatment of chronic, non-healing ulcers of the lower limb in patients with diabetes mellitus: a study protocol. *Trials* 2011; 12: 69.
44. Stoekenbroek RM, Santema TB, Koelemay MJW, Van Hulst RA, Legemate DA, Reekers JA et al. Is additional hyperbaric oxygen therapy cost-effective for treating ischemic diabetic ulcers? Study protocol for the Dutch DAMOCLES multicenter randomized clinical trial. *J Diabetes* 2015; 7(1): 125-132.
45. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
46. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
47. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
48. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
49. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
50. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
51. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
52. Thelma Zoegas Foundation. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment of chronic diabetic foot ulcers: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.11.2011 [Zugriff: 10.08.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953186>.
53. Academisch Medisch Centrum. DAMO₂CLES-trial [online]. [Zugriff: 16.11.2015]. URL: www.damocles-trial.nl.
54. Andrés AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

55. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6): CD004123.
56. Lin TF, Chen SB, Niu KC. The vascular effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of early diabetic foot. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28(Suppl): 67.
57. Wang CJ, Wu RW, Yang YJ. Treatment of diabetic foot ulcers: a comparative study of extracorporeal shockwave therapy and hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92(2): 187-193.
58. Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, Van den Brink A, Koelemay MJ. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47(6): 647-655.
59. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen; Langfassung; Version 2.8 [online]. 02.2010 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-fusskomplikationen-vers2.8-lang.pdf>.
60. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetic foot problems: prevention and management. London: NICE; 2015. (NICE Guidelines; Band 19). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng19>.
61. Huang ET, Mansouri J, Murad MH, Joseph WS, Strauss MB, Tettelbach W et al. A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Undersea Hyperb Med* 2015; 42(3): 205-247.
62. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
63. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A.6 Studienlisten

A.6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25(6): 513-518.

Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992; 38(3): 112-114, 111.

Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg* 2008; 47(6): 515-519.

Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: a randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19(12): 1338-1343.

Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2378-2382.

Khandelwal S, Chaudhary P, Poddar DD, Saxena N, Singh RAK, Biswal UC. Comparative study of different treatment options of grade III and IV diabetic foot ulcers to reduce the incidence of amputations. *Clin Pract* 2013; 3(1): 20-24.

Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 998-1003.

Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C, Sellman A, Wykman A et al. A prospective study: hyperbaric oxygen therapy in diabetics with chronic foot ulcers. *J Wound Care* 2006; 15(10): 457-459.

Löndahl M, Landin-Olsson M, Katzman P. Hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer. *Diabet Med* 2011; 28(2): 186-190.

Ma L, Li P, Shi Z, Hou T, Chen X, Du J. A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer. *Ostomy Wound Manage* 2013; 59(3): 18-24.

A.6.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten

Arnell P, Ekre O, Oscarsson N, Rosén A, Eriksson M, Svanberg T et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers and late radiation tissue injuries of the pelvis [online]. 02.2012 [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20HBO%202012-02-16%20till%20publicering.pdf>.

Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 1): 119-141.

He JD, Wu XH, Liu L, Lan ZL. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment for diabetic foot ulcers: a systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2014; 14(12): 1476-1481.

Hunt DL. Diabetes: foot ulcers and amputations. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011: pii: 0602.

Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6): CD004123.

Liu R, Li L, Yang M, Boden G, Yang G. Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(2): 166-175.

Medicare Services Advisory Committee. Hyperbaric oxygen therapy: assessment report. Canberra: MSAC; 2001. (MSAC Applications; Band 1018 - 1020). URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/7FAEE14EE6716C86CA2575AD0082FDBB/\\$File/1018%20-%201020%20-%20Hyperbaric%20Oxygen%20Therapy%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/7FAEE14EE6716C86CA2575AD0082FDBB/$File/1018%20-%201020%20-%20Hyperbaric%20Oxygen%20Therapy%20Report.pdf).

O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess* 2000; 4(21): 1-237.

O'Reilly D, Pasricha A, Campbell K, Burke N, Assasi N, Bowen JM et al. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic ulcers: systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(3): 269-281.

Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, Van den Brink A, Koelemay MJ. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47(6): 647-655.

A.6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

E1

1. Heng MC, Harker J, Csathy G, Marshall C, Brazier J, Sumampong S et al. Angiogenesis in necrotic ulcers treated with hyperbaric oxygen. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46(9): 18-28, 30-32.

E2

1. Efrati S, Gall N, Bergan J, Fishlev G, Bass A, Berman S et al. Hyperbaric oxygen, oxidative stress, NO bioavailability and ulcer oxygenation in diabetic patients. *Undersea Hyperb Med* 2009; 36(1): 1-12.

E4

1. Sun TB, Yang CC, Kuo TB. Effect of hyperbaric oxygen on cardiac neural regulation in diabetic individuals with foot complications. *Diabet Med* 2006; 23(4): 360-366.

2. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C, Landin-Olsson M. Transcutaneous oximetry is a useful predictor of foot ulcer healing rate and patient selection to hyperbaric oxygen treatment (HBOT). *Diabetes* 2010; 59(Suppl 1): A323.

3. Löndahl M, Katzman P, Hammarlund C, Nilsson A, Landin-Olsson M. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. *Diabetologia* 2011; 54(1): 65-68.

4. Lin TF, Chen SB, Niu KC. The vascular effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of early diabetic foot. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28(Suppl): 67.

5. Katarina H, Magnus L, Per K, Jan A. Diabetic persons with foot ulcers and their perceptions of hyperbaric oxygen chamber therapy. *J Clin Nurs* 2009; 18(14): 1975-1985.

6. Fagher K, Katzman P, Londahl M. Hyperbaric oxygen therapy seems to protect against QTC impairment in patients with diabetes and hard-to-heal foot ulcers. *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1): A151.

E5

1. Hailey D, Jacobs P, Perry DC, Chuck A, Morrison A, Boudreau R. Overview of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer [online]. 03.2007 [Zugriff: 29.07.2015]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/470_HBOT_ov_e.pdf.

2. Wunderlich RP, Peters EJ, Lavery LA. Systemic hyperbaric oxygen therapy: lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1551-1555.

3. Wang CJ, Wu RW, Yang YJ. Treatment of diabetic foot ulcers: a comparative study of extracorporeal shockwave therapy and hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92(2): 187-193.

4. Wang CJ, Kuo YR, Wu RW, Liu RT, Hsu CS, Wang FS et al. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *J Surg Res* 2009; 152(1): 96-103.
5. Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Arch Surg* 2003; 138(3): 272-279.
6. Thackham JA, McElwain DLS, Long RJ. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: a review. *Wound Repair Regen* 2008; 16(3): 321-330.
7. Ritchie K, Baxter S, Craig J, Macpherson K, Mandava L, McIntosh H et al. The clinical and cost effectiveness of hyperbaric oxygen therapy (HBOT). Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland; 2008. URL: <http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=9964e8a0-b1eb-46a6-949f-dbc3a57e2b64&version=-1>.
8. Neal MS. Benefits of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot lesions. *J Wound Care* 2001; 10(1): 507-509.
9. Linke JC, Mathieu D. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot lesions [Französisch]. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2005; 17(10): 599-602.
10. Kalani M, Jorneskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers: long-term follow-up. *J Diabetes Complications* 2002; 16(2): 153-158.
11. Hoffmann G. Improvement of wound healing in chronic ulcers by hyperbaric oxygenation and by waterfiltered ultrared A induced localized hyperthermia. *Adv Exp Med Biol* 1994; 345: 181-188.
12. Heyneman CA, Lawless-Liday C. Using hyperbaric oxygen to treat diabetic foot ulcers: safety and effectiveness. *Crit Care Nurse* 2002; 22(6): 52-60.
13. Health Quality Ontario. Hyperbaric oxygen therapy for non-healing ulcers in diabetes mellitus: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2005; 5(11): 1-28.
14. Gray M, Ratliff CR. Is hyperbaric oxygen therapy effective for the management of chronic wounds? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2006; 33(1): 21-25.
15. Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. *PM R* 2009; 1(5): 471-489.
16. Chen SB, Chwo MJ, Niu KC, Wang HJ, Pei D, Lin TF. The vascular effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of early diabetic foot. *J Med Sci* 2001; 21(1): S77-S86.
17. Braun LR, Fisk WA, Lev-Tov H, Kirsner RS, Isseroff RR. Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15(3): 267-281.
18. Boulton AJM. Hyperbaric oxygen in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Curr Diab Rep* 2010; 10(4): 255-256.

19. Bishop AJ, Mudge E. Diabetic foot ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a review of the literature. *Int Wound J* 2014; 11(1): 28-34.
20. Baroni G, Porro T, Faglia E, Pizzi G, Mastropasqua A, Oriani G et al. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care* 1987; 10(1): 81-86.
21. Ay H, Yildiz S. The evaluation of TcPO₂ and TcPCO₂ measurement as a follow up criteria in diabetic foot treated with HBO therapy [Türkisch]. *Gulhane Medical Journal* 2004; 46(1): 20-24.
22. Andrews KL, Houdek MT, Kiemele LJ. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine. *Prosthet Orthot Int* 2015; 39(1): 29-39.

E6

1. Stoekenbroek RM, Santema TB, Koelemay MJW, Van Hulst RA, Legemate DA, Reekers JA et al. Is additional hyperbaric oxygen therapy cost-effective for treating ischemic diabetic ulcers? Study protocol for the Dutch DAMOCLES multicenter randomized clinical trial. *J Diabetes* 2015; 7(1): 125-132.
2. O'Reilly D, Linden R, Fedorko L, Tarride JE, Jones WG, Bowen JM et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial comparing standard wound care with adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBOT) to standard wound care only for the treatment of chronic, non-healing ulcers of the lower limb in patients with diabetes mellitus: a study protocol. *Trials* 2011; 12: 69.
3. Hayes. *Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot wounds*. Landsdale: Hayes; 2008.

E7

1. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg* 2005; 92(1): 24-32.
2. O'Reilly D, Campbell K, Burke N, Assasi N, Bowen J, Tarride JE et al. Efficacy of systemic hyperbaric oxygen therapy for non-healing diabetic ulcers of the lower limb: systematic review and metaanalysis. *Value Health* 2012; 15(4): A63.
3. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Apelqvist J, Sellman A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment of chronic diabetic foot ulcers. *EWMA Journal* 2009; 9(2): 83.
4. Löndahl M, Hammarlund C, Katzman P. Survival in diabetic foot ulcer patients after hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A116.
5. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomised study [Abstract]. 3rd Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group; 29.08.-01.09.2002; Budapest, Ungarn.
6. Hunt D. Diabetes: foot ulcers and amputations. *BMJ Clin Evid* 2009; 2009: pii: 0602.

7. Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Game FL et al. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(Suppl 1): S119-S144.
8. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of diabetic foot ulcer: a randomized study. In: Marroni A, Oriani G, Wattel F (Ed). *Proceedings of the XXII International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine*; 04.-08.09.1996; Grafica Victoria, Bologna. Mailand: Best Publishing Company; 1996. S. 391-399.
9. Abidia A, Kuhan G, Laden G, Bahia H, Johnson B. Role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic, diabetic, lower-extremity ulcers: a double-blind randomized controlled study. *Br J Surg* 2001; 88(5): 744.
10. Abidia A, Kuhan G, Laden G. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic, diabetic, lower-extremity ulcers: a double-blind randomized controlled study. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28: 48.
11. Abidia A, Kuhan G, Laden G. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic leg ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28(1): 64.

A.6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen

E5

1. Warriner RA, Hopf HW. Enhancement of healing in selected problem wounds. In: Feldmeier JJ (Ed). Hyperbaric oxygen 2003: indications and results; the Hyperbaric Oxygen Therapy Committee report. Kensington: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2003. S. 41-55.

A.7 Suchstrategien

A.7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 May 14

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [62] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Wong [62] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp diabetes mellitus/
2	exp ulcer/
3	1 and 2
4	(diabetic* adj3 (ulcer* or foot*)).ab,ti.
5	3 or 4
6	hyperbaric oxygen/
7	(hyperbaric* adj3 oxygen*).ab,ti.
8	6 or 7
9	meta analysis*.mp.
10	search*.tw.
11	review.pt.
12	or/9-11
13	(random* or double-blind*).tw.
14	placebo*.mp.
15	or/13-14
16	12 or 15
17	5 and 8 and 16
18	limit 17 to human
19	18 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 2 2015

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 14, 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 14, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [62] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Lefebvre [63] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Diabetes Mellitus/
2	exp Foot Diseases/
3	exp Leg Ulcer/
4	1 and (2 or 3)
5	(diabetic* adj3 (ulcer* or foot*)).ab,ti.
6	4 or 5
7	Hyperbaric Oxygenation/
8	(hyperbaric* adj3 oxygen*).ab,ti.
9	7 or 8
10	randomized controlled trial.pt.
11	controlled clinical trial.pt.
12	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
13	drug therapy.fs.
14	or/10-13
15	exp animals/ not humans.sh.
16	14 not 15
17	meta analysis.mp.pt.
18	review.pt.
19	search*.tw.
20	or/17-19
21	16 or 20
22	6 and 9 and 21

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher

- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search diabetic*[TIAB] AND (ulcer*[TIAB] OR foot*[TIAB])
#2	Search (hyperbaric*[TIAB] AND oxygen*[TIAB])
#3	Search (#1 AND #2)
#4	Search (clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] OR trial[TI])
#5	Search (search[TIAB] or meta analysis[TIAB] or MEDLINE[TIAB] or systematic review[TIAB])
#6	Search (#4 OR #5)
#7	Search (#3 AND #6)
#8	Search (#7 not medline[sb])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 5 of 12, May 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 4 of 12, April 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database : Issue 2 of 4, April 2015

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Foot Diseases] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Leg Ulcer] explode all trees
#4	#1 and (#2 or #3)
#5	(diabetic* near/3 (ulcer* or foot*)):ti,ab
#6	#4 or #5
#7	MeSH descriptor: [Hyperbaric Oxygenation] explode all trees
#8	(hyperbaric* near/3 oxygen*):ti,ab
#9	#7 or #8
#10	#6 and #9
#11	#10 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#12	#10 in Trials

ID	Search
#13	diabetic* near/3 (ulcer* or foot*)
#14	hyperbaric* near/3 oxygen*
#15	#4 or #13
#16	#7 or #14
#17	#15 and #16
#18	#17 in Other Reviews
#19	#17 in Technology Assessments

A.7.2 Suche in Studienregistern

Die letzte Suche in Studienregistern erfolgte am 28.05.2015.

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
hyperbaric AND (diabetic OR diabetes) [ALL-FIELDS]

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
hyperbaric AND diabetic OR hyperbaric AND diabetes