

Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus

A horizontal bar representing the potential assessment. It is divided into 18 segments of varying shades of blue. The first 12 segments are light blue, the next 3 are medium blue, and the last 3 are dark blue. The word 'POTENZIALBEWERTUNG' is written in white capital letters on the first 12 segments.

POTENZIALBEWERTUNG

Projekt: E25-01

Version: 1.0

Stand: 18.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2207

DOI: 10.60584/E25-01

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.02.2025

Interne Projektnummer

E25-01

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/E25-01>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus; Potenzialbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/E25-01>.

Schlagwörter

Hyperbare Oxygenierung, Fußgeschwür, Diabetischer Fuß, Potenzialbewertung

Keywords

Hyperbaric Oxygenation, Foot Ulcer, Diabetic Foot, Assessment of Potential

An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Gunnar Plinke
- Charlotte Guddat
- Simone Heß
- Julia Kreis
- Nadine Reinhardt
- Stefan Sauerland

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der Antragsunterlagen	2
2.1 Fragestellung.....	2
2.1.1 Darlegung des Antragstellers	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	5
2.2 Informationsbeschaffung.....	6
2.2.1 Bibliografische Datenbanken	6
2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers.....	6
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	6
2.2.2 Studienregister	7
2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers.....	7
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	7
2.2.3 Studienselektion	7
2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers.....	7
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	7
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung	8
2.3 Studienliste	8
2.3.1 Darlegung des Antragstellers	8
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	9
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	12
2.4.1 Darlegung des Antragstellers	12
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	13
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials.....	15
2.5.1 Darlegung des Antragstellers	15
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	16

2.6	Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	16
2.6.1	Darlegung des Antragstellers	16
2.6.2	Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	17
3	Potenzialbewertung	20
4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie.....	21
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung.....	22
6	Literatur	23

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 1: Relevanz der vom AS eingereichten Studien für die Bewertung.....	10
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
CDO	Continuous Delivery of Oxygen (Kontinuierliche Zufuhr von Sauerstoff)
CWIS	Cardiff Wound Impact Schedule
DFU	Diabetisches Fußulkus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HCPO	Higher Cyclical Pressure Oxygen (Sauerstoff mit höherem zyklischen Druck)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCPO	Low Constant Pressure Oxygen (Sauerstoff mit niedrigem konstantem Druck)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
(S)UE	(schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis
TOT	Topical Oxygen Therapy (topische Sauerstofftherapie)
UTC	University of Texas Classification
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus (DFU) gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 04.02.2025 übermittelt.

Die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie dient laut Antragsteller (AS) u. a. dazu, die Wundheilung zu beschleunigen, einen vollständigen Wundverschluss herbeizuführen, Schmerzen zu reduzieren sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu steigern. Sie soll gemäß AS zusätzlich zur Standardwundbehandlung eingesetzt werden bzw. anteilig die Standardwundbehandlung ersetzen.

Für die Bewertung standen 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT) sowie 14 Übersichtsarbeiten zur Verfügung. Für die Bewertung wurde ausschließlich die RCT herangezogen.

Zur Bewertung der Methode lagen Ergebnisse aus 1 RCT vor zu vollständigem Wundverschluss, Amputation, gesundheitsbezogener Lebensqualität und (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen. Diese Studie deutet auf einen positiven Effekt der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bezüglich des Endpunkts vollständiger Wundverschluss hin. Die Ergebnisse der weiteren Endpunkte stützen dieses Ergebnis bzw. stellen es nicht infrage.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei DFU ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, das insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt vollständiger Wundverschluss beruht.

Die vorliegenden Ergebnisse der eingeschlossenen RCT lassen schon jetzt den Schluss zu, dass eine Nutzenbewertung der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie sinnvoll möglich wäre. Eckpunkte einer Erprobungsstudie werden aus diesem Grund nicht skizziert.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei chronischen Wunden gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Im Auftragsschreiben wurde das Anwendungsgebiet auf das diabetische Fußulkus konkretisiert. Daher wird die Methode im Rahmen der vorliegenden Potenzialbewertung bezeichnet als Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 04.02.2025 übermittelt wurde.

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Potenzialbewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur der Antragsunterlagen werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des AS zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. In Kapitel 3 wird die Schlussfolgerung hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials dargelegt / gezogen. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf den Antrag beziehen, ist der betroffene Abschnitt des Antrags (I bis V) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis V beziehen sich auf die vorliegende Potenzialbewertung.

2 Bewertung der Antragsunterlagen

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Die Methode kommt laut AS bei Patientinnen und Patienten mit schlecht heilenden, chronischen Wunden an den Extremitäten zur Anwendung, wobei die Wundheilungsstörung aus einer Grunderkrankung resultiert. Grundsätzlich umfasse das Wundspektrum Wunden mit sekundärer Wundheilung, darunter Amputationswunden, (diabetische) Fußwunden oder (diabetische) Ulkuswunden (Abschnitt II.2a).

Der AS schränkt das antragsgegenständliche Anwendungsgebiet der Methode ein auf Patientinnen und Patienten mit Wundheilungsstörungen aufgrund eines diabetischen Fußulkus (DFU) (Abschnitt II.2a). Dabei könne „topischer Sauerstoff als Zusatztherapie“ in Betracht gezogen werden, „wenn die Standardbehandlung versagt hat (< 50 % des Geschwürs nach 4 Wochen abgeheilt)“ (Abschnitt II.3d).

Kontraindikationen für die gegenständliche Methode bestehen gemäß Antrag dann, wenn in der Nähe der Wunde eines oder mehrere der folgenden Merkmale vorhanden sind: nekrotisches Gewebe mit Schorf, wenn kein Debridement versucht wird oder eine unbehandelte Osteomyelitis oder eine Krebserkrankung vorliegt (Abschnitt II.6). Im Zusammenhang mit dem dem Antrag zugrunde liegenden Medizinprodukt beschreibt der AS, dass eine Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit akuter Thrombophlebitis oder tiefer Venenthrombose nicht vorgesehen ist (Abschnitt III.3.1; vgl. [2]).

Im eingereichten CE-Zertifikat finden sich keine Angaben zum Anwendungsgebiet [3]. In der eingereichten Gebrauchsanweisung sind beim Verwendungszweck des Geräts u. a. „Hautulzerationen aufgrund von Diabetes“ beschrieben.

Intervention

Der AS benennt als antragsgegenständliche Intervention die „adjuvante topische Sauerstofftherapie mit zyklisch appliziertem Sauerstoff (HCPO)“, wobei HCPO für „Higher Cyclical Pressure Oxygen“ stehe. Diese stellt laut AS „eine spezielle Variante oder besser Modalität der übergeordneten TOT (Topical Oxygen Therapy)“ dar. Gemäß AS wird die antragsgegenständliche Methode auch als „intermittierende TOT“ und als „TWO2“ bezeichnet (Abschnitt II.1).

Das **antragsgegenständliche Medizinprodukt** ist laut Angaben in Abschnitt II.2b ein „geschlossenes System nicht-invasiver Medizinprodukte, das die zyklische Applikation von

lokal appliziertem Sauerstoff unter leicht überatmosphärischem (hyperbarem) Druck auf Wunden und Geschwüre der Extremitäten ermöglicht.“ Laut Antrag arbeitet das System mit einem einstellbaren zyklischen Druck auf die Wunde zwischen 10 und 50 mbar bei einer Frequenz von ca. 2 Zyklen pro Minute. Das System besteht gemäß Antrag neben weiterer Gerätekomponten aus einem elektronischen Steuermodul zur Regelung von Therapiedruck und Behandlungsdauer, einem Sauerstoffkonzentrator und einer aufblasbaren geschlossenen Einwegkammer, in die die zu behandelnde Extremität eingeführt wird. Die Angaben im Antrag zur Behandlungsdauer reichen von 60 bis 90 Minuten und die zur Häufigkeit von 5 Tagen bis zu 7 Tagen in der Woche. Gemäß Gebrauchsanweisung sind typische Behandlungszeiten „60 bis 90 Minuten einmal täglich für ambulante Patienten oder bis zu 3 Stunden einmal täglich oder zwei 90-minütige Sitzungen für Behandlungen im Krankenhaus oder zu Hause“ [4]. Die Behandlung muss laut AS „von einem Arzt verordnet werden und kann in einer medizinischen Einrichtung oder ambulant zu Hause von einem geschulten Anwender durchgeführt werden“ (Abschnitt II.2b und III.1.2).

Hinsichtlich des Einsatzgebietes der HCPO beschreibt der AS, dass die HCPO

- eine konsekutive Behandlung für Wundreinigung und Debridement darstellt,
- die Anwendung von klassischen Wundauflagen ergänzt,
- wirkstoffhaltige Produkte ersetzt,
- die Vakuumversiegelung entweder ersetzen oder konsekutiv zu ihr eingesetzt werden kann sowie
- die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) ersetzt (Abschnitt II.2c).

Vor Beginn der Behandlung mit der antragsgegenständlichen Methode sollte die Wunde „gemäß den Standardprotokollen für die Wundbehandlung gereinigt und, falls erforderlich, debridiert werden. Es wird auch empfohlen, dass alle infizierten Wunden (einschließlich solcher, die mit antibiotikaresistenten Stämmen wie MRSA infiziert sind) gemäß den Standardarbeitsanweisungen der Einrichtung behandelt werden“ (Abschnitt II.4).

Der AS weist darauf hin, dass bei der HCPO in Abgrenzung zu 2 anderen Modalitäten der TOT (kontinuierliche Zufuhr von Sauerstoff [CDO] und Sauerstoff mit niedrigem konstantem Druck [LCPO]) „deutlich höhere Drücke“ und Flussraten zum Einsatz kommen. Die Therapien mit LCPO und CDO unterscheiden sich gemäß AS dadurch, dass sie „ohne Überdruck und mit zum Teil deutlich geringeren Flussraten arbeiten“ und zudem „keine vergleichbaren bzw. deutlich geringere Effekte“ aufweisen als die HCPO“ (Abschnitt II.2d). An anderer Stelle im Antrag beschreibt der AS, dass jede Modalität bestimmte Eigenschaften aufweise und sich in der Art der Anwendung bzw. der Applikationsform des Sauerstoffs unterscheide, dass zugleich aber alle 3 Modalitäten dem gleichen grundlegenden Wirkmechanismus folgten (Abschnitt II.3d).

Zur **LCPO** beschreibt der AS, dass der Sauerstoff mit niedrigem konstantem Druck aus einem Konzentrator in eine Einweg-Kunststoffkammer um die Wunde abgegeben wird, wobei der Sauerstoff mit Hilfe von Sauerstoffkonzentratoren aus der Umgebungsluft erzeugt wird. Die Geräte sind gemäß Antrag an 3 bis 7 Tagen in der Woche 1 bis 2 Stunden je Tag im Einsatz (Abschnitt II.3d).

Zur **CDO** beschreibt der AS, dass der kontinuierliche Fluss von reinem Sauerstoff von einem Generator aus der Umgebungsluft erzeugt und an das Wundbett abgegeben wird. Die CDO-Geräte versorgen laut AS die Wunde 24 Stunden am Tag, 7 Tage die Woche mit einem kontinuierlichen Strom von reinem, befeuchtetem Sauerstoff (Niederdruck-Sauerstoff). Die Applikation auf das Wundbett erfolgt laut AS entweder über eine Kanüle unter einem semiokklusiven Verband in direktem Kontakt mit dem Wundbett oder über eine Kanüle unter einem okklusiven Sauerstoffdiffusionsverband über dem Wundbett oder über einen feuchten okklusiven Wundverband (Abschnitt II.3d).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Auch in Abschnitt II.2c weist der AS darauf hin, dass bei der Behandlung chronischer Wunden eine Standardwundbehandlung gemäß den Empfehlungen der Leitlinien durchgeführt wird. Dabei sei die Art und Weise, wie eine konventionelle Wundbehandlung durchgeführt wird, sehr vielfältig. Gemäß Antrag gibt es keinen allgemein gültigen und einheitlich definierten Standard im Sinne eines stets gleich zu durchlaufenden Therapieablaufs. Vielmehr sei die Anwendung im Einzelfall stark von der jeweils versorgenden Institution und den verwendeten Medizinprodukten abhängig. In der Regel erfolge ein täglicher bis mehrmaliger Verbandwechsel und die Wundbehandlung umfasse, sofern erforderlich, neben der Beseitigung bzw. Behandlung der Ursachen einer chronischen oder nicht heilenden Wunde die chirurgische Entfernung abgestorbenen (nekrotischen) Gewebes (Debridement), die Förderung von Granulationsgewebe, die Aufrechterhaltung eines feuchten Wundbettes und die Infektionskontrolle (Abschnitt II.2c).

Als derzeit im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung zur Verfügung stehenden Methoden werden folgende Behandlungen genannt, die in Abhängigkeit der Wundheilungsphase durch die bewertungsgegenständliche Methode entweder ersetzt oder ergänzt werden sollen:

- Wundreinigung und Debridement
- Wundauflagen und topische Anwendungen wirkstoffhaltiger Produkte
- Vakuumversiegelung (Negativ Pressure Wound Therapy [NPWT])
- Hyperbare Sauerstoff-Therapie (HBO)

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Der AS benennt als zu erwartenden patientenrelevanten Nutzen in Abschnitt II.2d eine verbesserte bzw. beschleunigte Wundheilung, eine Verringerung der Wundgröße bis hin zu einem vollständigen Wundverschluss, eine dauerhafte Wundheilung mit niedriger Rezidivrate, Reduktion der Schmerzen, Steigerung der „Lebensqualität“, Reduktion von Hospitalisierungen und Senkung der Amputationsrate. In Abschnitt II.3e werden darüber hinaus die Reduktion von Arztkonsultationen und Behandlungskosten angegeben.

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Die Angaben des AS sind nachvollziehbar und plausibel.

Bewertungsgegenständlich sind somit Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus.

Intervention

Die Ausführungen des AS hinsichtlich der **HCPO** erscheinen nachvollziehbar und plausibel. Hinsichtlich der **CDO** kann davon ausgegangen werden, dass es sich um eine Methode handelt, die normobar arbeitet und somit nicht unter die bewertungsrelevante Methode der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie fällt [5]. Hinsichtlich der **LCPO** lässt sich bei stichprobenartiger Prüfung von Beschreibungen entsprechender Medizinprodukte feststellen, dass es sowohl Medizinprodukte zu geben scheint, die mit Überdruck arbeiten, als auch solche, die dies nicht tun. Ein Beispiel für Letzteres ist das Medizinprodukt, das in einer RCT zur Anwendung kam, die vom AS im Zusammenhang mit der LCPO zitiert wurde (Anirudh 2021 [6], im Antrag teilweise auch als Anirudh 2022 bezeichnet). Im Rahmen der vorliegenden Potenzialbewertung konnte nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich die LCPO der bewertungsgegenständlichen Methode zuordnen lässt. Der AS thematisiert jedoch an der einschlägigen Stelle im Antrag über Anirudh 2021 hinaus keine weiteren vergleichenden Studien im Zusammenhang mit der LCPO, sodass sich eine weitere Befassung im Rahmen der vorliegenden Bewertung erübrigte.

Zu den Kernmerkmalen der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie sind sowohl die Applikation von Sauerstoff, die lokale Anwendung und die hyperbare Form der Anwendung zu zählen, während die zyklische Variation des Drucks auftragsgemäß nicht als Kernmerkmal zu werten ist. Sowohl die Sauerstoffkonzentration als auch der Applikationsdruck müssen ausreichen, um im Gewebe einen hinreichend hohen Sauerstoffpartialdruck und damit Druckgradienten zu erzeugen.

Den Ausführungen des AS hinsichtlich der Einsatzgebiete der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie kann gefolgt werden. Die Methode soll demnach ergänzend zu einer Standardwundbehandlung eingesetzt werden; sie soll aber auch Teile der

Standardwundbehandlung ersetzen können. Wenn Sauerstoff lokal appliziert wird, wird eine systemische HBO überflüssig. Auch können Vakuumwundversiegelung und lokal-hyperbare Sauerstofftherapie nicht parallel erbracht werden, weil die Vakuumwundversiegelung für Sauerstoff nicht durchlässig ist und auch nicht täglich gewechselt wird.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Die Angaben des AS sind nachvollziehbar und plausibel.

Die Vergleichsintervention ist die Standardwundbehandlung gemäß den Empfehlungen der Leitlinien.

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Insbesondere die folgenden, z. T. auch vom AS beschriebenen Endpunkte werden als bewertungsrelevant angesehen: Gesamtmortalität, Morbiditätsendpunkte (insbesondere vollständiger Wundverschluss, Schmerzen, Hospitalisierung, Amputation, Aktivitäten des täglichen Lebens und soziale Teilhabe), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Endpunkte zu Nebenwirkungen.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitte IV.1.1 bis IV.1.3) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Bibliografische Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in bibliografischen Datenbanken gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Recherche des AS ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

- In den Antragsformularen wird mindestens eine Suche in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials (Studien aus Cochrane, keine Reviews) gefordert. Der AS führt jedoch keine Informationsbeschaffung nach Studien durch, sondern schränkt die Suche auf „Reviews“ und „Metaanalysen“ ein. Das Vorgehen ist nicht transparent, da in den Einschlusskriterien der Eindruck erweckt wird, dass auch eine Suche nach RCTs erfolgt.

- Der AS identifiziert auch einige hochwertige systematische Übersichten und legt zudem die RCT Frykberg 2020 [7] im Studienpool vor. Dabei bleibt unklar, über welchen Rechenschritt diese identifiziert wurde, da gemäß den dokumentierten Rechenschritten nicht nach Studien bzw. RCTs gesucht wurde. Durch das Vorgehen des AS ist deshalb nicht sichergestellt, dass relevante und aktuelle Studien oder Dokumente identifiziert werden. Der AS verweist zwar im Antrag in Abschnitt IV.2 auf eine ergänzende Recherche im Oktober 2024, jedoch ohne diese zu dokumentieren.

2.2.2 Studienregister

2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in Studienregistern gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Anders als bei der bibliografischen Recherche führte der AS in Studienregistern eine Suche nach Studien durch. Die Recherche des AS ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Recherche in Studienregistern sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

- Es ist fraglich, ob die Suchen in ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So berücksichtigt der AS keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation und Intervention in der Basic Search [8]. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Potenzialbewertung sind.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS legt das Vorgehen der Studienselektion für die bibliografische Recherche und die Studienregistersuche in Abschnitt IV.1.1 dar.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Das genaue Vorgehen bei der Studienselektion bleibt anhand der Angaben im Antrag unklar. Dies betrifft sowohl die bibliografische Literaturrecherche als auch die durch die „ergänzende Recherche im Oktober 2024“ zusätzlich identifizierten Publikationen. Laut den Einschlusskriterien werden RCTs, Metaanalysen und SÜs eingeschlossen. Jedoch schränkt der AS die Suchen in den bibliografischen Datenbanken auf „Reviews“ und „Metaanalysen“ ein und sucht nicht nach RCTs.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche, der Suche in Studienregistern und der Studienselektion nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

2.3 Studienliste

2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Studienliste sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Der AS listet in der Tabelle 2 „Übersicht über den resultierenden Studienpool“ (Abschnitt IV.1.5) insgesamt 17 Einträge. In Tabelle 3 „Eckpunkte der Studien zur angefragten Methode, zu denen Ergebnisse vorliegen“ (Abschnitt IV.1.6) werden 16 Einträge gelistet. Darin wird 1 Studie allerdings doppelt über die Nennung der Vollpublikation (Frykberg 2020) und über den dazugehörigen Studienregistereintrag (NCT02326337) aufgeführt.

Die übrigen 2 Einträge zu Studien finden sich in Tabelle 4 „Eckpunkte der Studien zur angefragten Methode, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen“ (Abschnitt IV.1.6). Darin werden sie als 1 laufende Studie bzw. 1 abgebrochene Studie beschrieben.

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Für die Bewertung des Potenzials wurde die RCT Frykberg 2020 [7] herangezogen (siehe hierzu auch Tabelle 1). Daher wird auf die Wiedergabe der Darlegung des AS zu den weiteren vorgelegten Studien verzichtet.

Im Antrag werden bei der Beschreibung der Studien keine Angaben zur Evidenzstufe gemäß Verfahrensordnung des G-BA vorgenommen. Hinsichtlich der Ergebnissicherheit erklärt der AS, dass die identifizierten Studien als „systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen oder randomisierte Vergleichsstudien zu beschreiben“ sind. Dies bedeute, dass die Ergebnisse verschiedener Studien regelmäßig zusammenfassend ausgewertet und bewertet werden, was gemäß der evidenzbasierten Medizin die qualitativ höchste Stufe des methodischen Vorgehens zum Nachweis bzw. zur Überprüfung medizinischer Erkenntnisse sei (Abschnitt IV.3).

Frykberg 2020

In Abschnitt II.3d beschreibt der AS die Studie Frykberg 2020 als eine multinationale, multizentrische, doppelblinde und placebokontrollierte Studie, in der die Wirksamkeit der HCPO in Kombination mit einer Standardbehandlung (Verbandmittel) gegenüber einer Scheintherapie in Kombination mit einer Standardwundbehandlung bei der Behandlung von schwer heilenden DFU untersucht wurde.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IV.1.5 in der Tabelle 2 „Übersicht über den resultierenden Studienpool“ gelisteten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung.

Insgesamt wurden 14 Übersichtsarbeiten und 1 RCT jeweils mit Ergebnissen vorgelegt. In den einschlägigen Übersichtsarbeiten wurde die topische Sauerstofftherapie (TOT) untersucht, ohne zwischen einzelnen Modalitäten zu unterscheiden. Bei der Beschreibung der TOT ist aufgefallen, dass zum einen die Definition zwischen einigen Arbeiten uneinheitlich war und zum anderen die in den Primärstudien angewendeten Sauerstofftherapien widersprüchlich den Modalitäten zugeordnet wurden. Beispielsweise wird die TOT in Du 2024 definiert als Therapie mit leicht erhöhtem Druck („slightly increased pressure“ [9]), und in Brimson 2013 ist beschrieben, dass es sich bei der TOT um eine Therapie mit „pressurized oxygen“ handelt [10]. Gleichzeitig befinden sich jedoch auch Studien im Studienpool dieser Arbeiten, in denen die TOT ohne Anwendung von Überdruck untersucht wurde (bspw. Anirudh 2021, in der eine Modalität untersucht wurde, die gemäß den Angaben in der Primärpublikation normobar arbeitet; inkludiert in Du 2024). Dagegen subsumiert De Smet 2017 die TOT unter dem Begriff „TWO₂“, wofür ein tragbares Sauerstoffgerät im Einsatz sei, das „non-pressurized oxygen“ direkt auf das Wundbett appliziert [11]. Der AS hatte beschrieben, dass TWO₂ ein Synonym für die HCPO sei. Aufgrund dieser Gemengelage erschien eine Bewertung auf Basis der eingereichten Übersichtsarbeiten nicht sinnvoll möglich.

Bei cursorischer Sichtung der in den Übersichtsarbeiten eingeschlossenen RCTs wurden neben der vom AS separat vorgelegten RCT Frykberg 2021 weitere möglicherweise relevante RCTs identifiziert. In Leslie 1988 [12] wurde eine Form der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie zusätzlich zur Standardwundbehandlung mit der alleinigen Standardwundbehandlung verglichen, allerdings mit einer kurzen Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer von insgesamt 2 Wochen. Diese Studie liefert für die vorliegende Potenzialbewertung keine relevanten Erkenntnisse über die RCT Frykberg 2020 hinaus. Daneben wird in Game 2016 [13] eine als RCT bezeichnete Studie Heng 2000 [14] zitiert. Sämtliche in Game 2016 extrahierten Angaben zu dieser Studie stimmen jedoch nicht mit den Angaben der zitierten Publikation überein. Bei dieser Studie handelt es sich um eine 1-armige Studie [14]. Offensichtlich lag hier eine Verwechslung mit einer anderen Studie derselben Autorengruppe Heng et al. vor, die aber als Publikation nicht im Volltext vorlag [15].

In der Konsequenz erscheint es daher gerechtfertigt, für die Bewertung des Potenzials ausschließlich die RCT Frykberg 2020 heranzuziehen.

Tabelle 1: Relevanz der vom AS eingereichten Studien für die Bewertung (mehrsseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Kommentar
Studie (zugehörige Publikation bzw. verfügbare Dokumente)		
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen		
14 Übersichtsarbeiten (höchstens Evidenzstufe Ia)		
Brimson 2013 [10]	nein	Übersichtsarbeit zu Sauerstoff-basierten Interventionen bei chronischen Wunden
Cai 2024 [16]	nein	Übersichtsarbeit zu nicht chirurgischen Interventionen bei DFU und Infektionen
Carter 2023 [17] ▪ CRD42021259090 [18]	nein	Übersichtsarbeit zu TOT bei DFU
Chen 2024 [19] ▪ CRD42022309184 [20]	nein	Übersichtsarbeit von Interventionen zur Wundheilung bei DFU
Connahagen 2021 [21]	nein	Übersichtsarbeit zu TOT bei DFU
De Smet 2017 [11]	nein	Übersichtsarbeit zu Sauerstofftherapien für die Unterstützung der Wundheilung
Du 2024 [9]	nein	Übersichtsarbeit zu Sauerstoff-basierter Therapien bei chronischen Wunden
Edge 2020 [22]	nein	Übersichtsarbeit zu CDO
Game 2016 [13]	nein	Übersichtsarbeit zu Interventionen zur Unterstützung der Wundheilung bei DFU
Nataraj 2019 [23]	nein	Übersichtsarbeit zu TOT bei DFU
Sun 2022 [24]	nein	Übersichtsarbeit zu TOT bei DFU
Sykorova 2024 [25]	nein	Übersichtsarbeit zu TOT sowie zu Singulett-Sauerstofftherapie für die Unterstützung der Wundheilung
Thanigaimani 2021 [26]	nein	Übersichtsarbeit zu TOT bei DFU
Vas 2020 [27]	nein	Übersichtsarbeit zu Interventionen für die Unterstützung der Wundheilung bei DFU
1 RCT (Evidenzstufe Ib)		
Frykberg 2020 [7] ▪ NCT02326337 [28]	ja	-
Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen		
2 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
IRCT20190708044148N1 [29]	nein	Letzte Aktualisierung des Studienregistereintrags: 08/2019
NCT00871312 [30]	nein	RCT des AS zur HCPO Letzte Aktualisierung des Studienregistereintrags: 01/2014 abgebrochen aufgrund niedriger Rekrutierungsrate gemäß Registereintrag ^a

Tabelle 1: Relevanz der vom AS eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Kommentar
a. Abbruch der Studie, nachdem 21 von geplanten 124 Patientinnen und Patienten rekrutiert waren; im Oktober 2024 wurden Ergebnisse an ClinicalTrials.gov übermittelt, welche jedoch – nach Durchführung einer Qualitätssicherung („Quality Control Review“) – an die Studiengruppe zurückgegeben und nicht publiziert wurden. AS: Antragsteller; CDO: Continuous Delivery of Oxygen (Kontinuierliche Zufuhr von Sauerstoff); DFU: diabetisches Fußulkus; HCPO: Higher Cyclical Pressure Oxygen (Sauerstoff mit höherem zyklischem Druck); RCT: randomisierte kontrollierte Studie, TOT: Topical Oxygen Therapy (topische Sauerstofftherapie); VerFO: Verfahrensordnung des G-BA		

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Die doppelblinde RCT **Frykberg 2020** [7] verglich die HCPO mit einer Scheinbehandlung, jeweils zusätzlich zur Standardwundversorgung, bei Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus. Beteiligt waren 17 Studienzentren in den USA, Großbritannien, Frankreich, Deutschland und Luxemburg. Die RCT ist der Evidenzstufe Ib gemäß VerFO des G-BA [1] zuzuordnen. Die qualitative Ergebnissicherheit wird als mindestens mäßig eingestuft.

Die Rekrutierung erfolgte zwischen 11/2014 und 12/2017. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 89 Jahre mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes (glykiertes Hämoglobin [HbA1c] $\leq 12\%$) und nicht heilenden diabetischen Fußulzera am oder unterhalb des Knöchels (University of Texas Classification [UTC] Ulkusgrad 1 oder 2, $\geq 1\text{ cm}^2$ und $< 20\text{ cm}^2$ nach Debridement), die seit mehr als 4 Wochen und weniger als 1 Jahr bestanden und für mindestens 4 Wochen mit der Standardversorgung behandelt worden waren.

In der Publikation wird beschrieben, dass 220 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden sollten. Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich des Effekts sei ein gruppensequenzielles Design gewählt worden mit 3 prädefinierten Analysen, und zwar nachdem 1/3 (73), 2/3 (146) und schließlich alle (220) Patientinnen und Patienten eingeschlossen und die bis zu 12-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen haben würden.

Laut Publikation wurden 73 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 in die Interventionsgruppe (HCPO + Standardwundversorgung; N = 36) bzw. die Vergleichsgruppe (Scheinbehandlung + Standardwundversorgung; N = 37) randomisiert. Sofern mehrere Ulzera vorhanden waren, wurde das zu Studienbeginn flächenmäßig größte als Index-Ulkus ausgewählt.

Die Behandlung mittels HCPO bzw. Scheingerät wurde in Heimanwendung für täglich jeweils 90 Minuten an 5 Tagen in der Woche durchgeführt. Die Einrichtung und Einweisung in die Geräte erfolgte durch verblindete Personen. Die Wundauflagen wurden zu Hause von den Patientinnen und Patienten oder durch persönliche Betreuungspersonen gewechselt. Die

Behandlung erfolgte bis zur Heilung des Ulkus oder maximal 12 Wochen lang. Da alle Patientinnen und Patienten an teilnehmenden Wundzentren in ambulanter Behandlung waren, kann davon ausgegangen werden, dass eine adäquate Standardwundversorgung durchgeführt wurde. Die Publikation enthält hierzu lediglich die Angaben, dass die Wunde debridiert und mit einem Schaumverband und Hydrogel versorgt wurde; Verbandswechsel erfolgten in Eigenverantwortung zuhause. Zudem erhielten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer einen Entlastungsschuh.

Zu Studienbeginn waren die 73 randomisierten Patientinnen und Patienten (86 % Männer) im Mittel 63,3 Jahren alt. In beiden Gruppen waren jeweils 89 % der Personen von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen. Die übrigen Patientinnen und Patienten hatten Diabetes mellitus Typ 1. Hinsichtlich der vorherigen Amputationen an der Index-Extremität (Intervention vs. Kontrolle: 47,2 % vs. 21,6 %) und des UTC Ulkusgrad (Intervention vs. Kontrolle: 61,1 % vs. 83,8 % mit Ulkusgrad 1; 38,9 % vs. 16,2 % mit Ulkusgrad 2) zeigten sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Studienbeginn. Dies traf auch für den Laborwert CRP (C-reaktives Protein) zu (MW [SD] in nmol/L: 65,7 [96,2] vs. 140 [173]).

Primärer Endpunkt der Studie war der vollständige Wundverschluss des Index-Ulkus zum Zeitpunkt 12 Wochen. Dieser war operationalisiert als vollständige Epithelisierung, die 2 Wochen nach erstmaligem Auftreten bestätigt werden musste. Sekundäre Endpunkte umfassten u. a. Wundflächenveränderung und Amputation. Zudem erfolgte eine Auswertung des Cardiff Wound Impact Schedule (CWIS), der mit seinen 3 Skalen im Rahmen der vorliegenden Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet wurde. Die letzte Erhebung war rund 12 Monate nach Randomisierung geplant. Die Personen, die die Wunden beurteilten, waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

Laut Angaben in der Publikation empfahl das unabhängige Data Monitoring Committee basierend auf der 1. Auswertung – nach Einschluss und bis zu 12-wöchiger Behandlung von 73 Personen, die Rekrutierung entsprechend den vorab getroffenen Festlegungen zu beenden, da sich im primären Endpunkt eine Überlegenheit der Behandlung mittels HCPO gegenüber der Scheinbehandlung zeigte.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darlegung des Antragstellers

Im Antrag wurden Ergebnisse aus der Studie Frykberg 2020 u. a. für folgende Endpunkte berichtet: Endpunkte zur Wundheilung, „Lebensqualität“ und Amputation (Abschnitt IV.1.6.3 Tabelle 6).

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Endpunkte zur Wundheilung

Für den vollständigen Wundverschluss nach 12 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 15 (41,7 %) vs. 5 (13,5 %); OR [97,8 %-KI]: 4,57 [1,19; 17,57]; $p = 0,010$). Nach Adjustierung für den UTC Ulkusgrad vergrößerte sich der Effekt (OR [97,8 %-KI]: 6,00 [1,44; 24,93]; $p = 0,004$). Aufgrund dieses beobachteten Vorteils in der 1. geplanten Auswertung nach Einschluss und bis zu 12-wöchiger Behandlung von 73 Personen wurde die Rekrutierung abgebrochen.

Analysen mit Adjustierung für die beiden anderen Merkmale, für die neben dem Ulkusgrad zu Studienbeginn ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgefallen ist (vorherige Amputation an der Index-Extremität und den Laborwert CRP), wurden in der Publikation nicht berichtet. Frykberg et al. äußerten sich zu diesem Aspekt in einer Antwort auf einen Leserbrief von Löndahl 2020 [31], in der sie erklärten, dass beide Merkmale keinen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben, ohne jedoch konkrete Ergebnisse zu präsentieren [32].

Die Ergebnisse aus Ereigniszeitanalysen mit Zensierung zu Woche 12, falls bis zu diesem Zeitpunkt kein vollständiger Wundverschluss eingetreten war, entsprachen den oben beschriebenen Ergebnissen.

Nach 12 Monaten bestand der statistisch signifikante Vorteil hinsichtlich vollständigem Wundverschluss fort (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 20 (56 %) vs. 10 (27 %); $p = 0,013$). Gemäß Flowchart waren für diese Auswertung nur noch 27 (75 %) Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 27 (73 %) in der Kontrollgruppe verfügbar. In die Auswertung flossen jedoch alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, sodass bei 9 bzw. 10 Personen eine Ersetzung des fehlenden Wertes erfolgt sein muss.

Die Auswertung von Rezidiven erfolgte nur für die Patientinnen und Patienten mit vollständigem Wundverschluss nach 12 Wochen. Damit gehen in diese Auswertung nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein und die entsprechenden Ergebnisse werden schon deswegen nicht herangezogen.

Weil aussagekräftige Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt vollständiger Wundverschluss vorliegen, entfällt die Auseinandersetzung mit der berichteten Auswertung zum partiellen Wundverschluss. Zudem wurden in der berichteten Auswertung lediglich diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen nach 12 Wochen kein vollständiger Wundverschluss vorlag. Damit gehen auch in diese Auswertung nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein.

Amputationen

In der Interventionsgruppe wurde „im Studienverlauf“ bei 2 Personen (5 %) eine Amputation durchgeführt und in der Kontrollgruppe bei 3 Personen (8 %, $p = 0,668$). Die Angaben in der Publikation legen nahe, dass alle Amputationen bis zum Ende der Nachbeobachtung, d. h. bis zu 12 Monate nach Randomisierung erfasst sind. Eine abschließende Klärung war im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zum CWIS wurden für die 3 Skalen „well-being improvement“, „social life improvement“ und „physical symptom improvement“ jeweils die Änderung nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert betrachtet.

Hinsichtlich der Skala „well-being improvement“ ergab sich nach 12 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe (Intervention vs. Kontrolle, MW (SD): 9,1 (13,9) vs. -0,1 (16,9); $p = 0,033$). Zur Bewertung der Relevanz des Unterschieds wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) mit 95 %-KI herangezogen. Eine genaue Bestimmung war jedoch nicht möglich, da aus der Publikation nicht hervorgeht, wie viele Patientinnen und Patienten pro Gruppe in die Auswertung eingegangen sind. Aber auch unter der Annahme, dass alle Randomisierten in der Auswertung berücksichtigt wurden, liegt das 95 %-KI für die SMD nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] (SMD [95 %-KI]: 0,59 [0,12; 1,06]). Hinsichtlich der Skalen „social life improvement“ (Intervention vs. Kontrolle, MW (SD): 7,9 (16,9) vs. 4,1 (12,4); $p = 0,340$) und „physical symptom improvement“ (Intervention vs. Kontrolle, MW (SD): 12,1 (23,2) vs. 4,6 (11,8); $p = 0,130$) ergab sich nach 12 Wochen jeweils ein numerischer Unterschied zugunsten der Intervention, der aber jeweils nicht statistisch signifikant war.

Ergebnisse zu 12 Monaten wurden nicht berichtet, obwohl sie gemäß den Angaben in der Publikation erhoben worden sind.

Endpunkte zu Nebenwirkungen

In der Publikation lagen für (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UEs) keine Auswertungen auf Patientenebene vor, wie etwa die Gesamtrate von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 (S)UE. Es wurden nur Angaben zur Häufigkeit von SUEs (Intervention vs. Kontrolle, n: 10 vs. 10) und UEs (Intervention vs. Kontrolle, n: 8 vs. 8) „im Studienverlauf“ berichtet. Bei der zugehörigen statistischen Testung wurden Abhängigkeiten ggf. nicht berücksichtigt, sollten Personen mehr als 1 Ereignis erlebt haben. Die Autorengruppe berichtet daneben, dass keine gerätebezogenen unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind. Die Angaben in der Publikation legen nahe, dass alle Nebenwirkungen bis zum Ende der Nachbeobachtung, d. h. bis zu 12 Monate nach Randomisierung erfasst sind. Eine abschließende Klärung war in der vorliegenden Bewertung nicht möglich.

Die hier zu allen Endpunkten berichteten Ergebnisse wurden der Publikation Frykberg 2020 entnommen. Im entsprechenden Studienregistereintrag [28] sind bisher keine Ergebnisse veröffentlicht. Es kann aber nachvollzogen werden, dass zwischen Juli 2021 und Dezember 2024 mehrfach Ergebnisse an ClinicalTrials.gov übermittelt und im Anschluss – nach Durchführung einer Qualitätssicherung („Quality Control Review“) – an die Studiengruppe zurückgegeben wurden.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials

Der AS stellt in Abschnitt IV.2 6 andere aussagekräftige Unterlagen und deren Kernaussagen dar.

2.5.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zu weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials in Abschnitt IV.2 sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt. Gemäß AS stammen die Publikationen Ball 2024, Serena 2024b, Putri 2024 und OuYang 2024 aus einer ergänzenden Recherche, die im Oktober 2024 durchgeführt wurde.

Bei **Ball 2024** und **Serena 2024b** handelt es sich gemäß AS jeweils um eine Publikation zur Grundlagenforschung. Ball 2024 liefert gemäß AS Hinweise zur grundsätzlichen Wirkweise von Sauerstoff in der Wundbehandlung. Die TOT sei eine Zusatztherapie, die eine schnellere Heilung und Schmerzlinderung bei nicht heilenden hypoxischen Wunden unterstützt. Serena 2024b liefere Hinweise zur erforderlichen Beobachtungsdauer für weitere Studienplanungen zum DFU.

Bei **Putri 2024** handelt es sich gemäß Antrag um eine systematische Überprüfung und Metaanalyse, deren Ziel es gewesen sei, eine Auswertung veröffentlichter RCTs und Beobachtungsstudien bereitzustellen, die die zusätzliche TOT mit der Standard-Wundversorgung vergleichen.

In **OuYang 2024** wurden gemäß AS insgesamt 57 RCTs zu Patientinnen und Patienten mit DFU eingeschlossen. Durchgeführt wurden laut AS sowohl „direkte Metaanalysen“ als auch eine Netzwerk-Metaanalyse. Der AS berichtet deskriptiv Ergebnisse dieser Arbeit und schlussfolgert, dass „aufgrund der Besonderheiten der Wunde bei (...) diabetischen Fußulzera (...) die Standardbehandlung nicht wirksam (ist), aber das neue Behandlungsschema (...) in vielerlei Hinsicht eine bemerkenswerte Wirkung (zeigt).“

Bei **Queg 2023** handelt es sich laut AS um eine Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit der TOT im Vergleich zur Standardwundbehandlung bei der Wundheilung von Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußsyndrom.

Bei **Lohr 2024** handelt es sich laut Antrag um die Beschreibung von einer auf einem Kongress vorgestellten Studie zur HCPO bei Patientinnen und Patienten teilweise mit DFU, für die noch keine Vollpublikation vorliegt. Gemäß AS wird die Studie das „Potenzial“ der HCPO zeigen, „die Heilung zu beschleunigen und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern“. Es sei jedoch noch die finale Publikation aller Daten abzuwarten.

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Ähnlich wie bei den im Studienpool des AS befindlichen Übersichtsarbeiten wurde auch in den beiden Übersichtsarbeiten Putri 2024 und OuYang 2024 nicht zwischen einzelnen Modalitäten der lokalen Sauerstofftherapie unterschieden. Sie lieferten schon deshalb keine für die Potenzialbewertung relevanten Informationen über Frykberg 2020 hinaus. Auch die anderen Dokumente enthielten keine weiteren Ergebnisse zum interessierenden Vergleich. Daher war keines der Dokumente geeignet, zusätzliche Erkenntnisse für die vorliegende Potenzialbewertung zu liefern.

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.6.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS fasst im Abschnitt IV.3 des Antrags Ergebnisse aus zahlreichen Studien narrativ zusammen – darunter einer Vielzahl von Studien, die nicht im Studienpool oder in den anderen aussagekräftigen Unterlagen enthalten sind.

Im Fazit dieses Abschnitts beschreibt der AS, dass „die systematische Analyse zeigt, dass die topische Sauerstofftherapie (TOT) in der Form der HCPO (TWO2) eine signifikante Verbesserung der Wundheilung bei chronischen Wunden, insbesondere diabetischen Fußgeschwüren, im Vergleich zu Standardtherapien bewirken kann“. „Randomisierte kontrollierte Studien und Metaanalysen“ belegen gemäß AS „eine höhere Heilungsrate und kürzere Heilungszeit“. Für „Lebensqualität“ und Schmerzreduktion gebe es „positive Hinweise, insbesondere bei vollständig abgeheilten Wunden“. Daneben fasst der AS die „durchweg positive(n) Ergebnisse für die Anwendung von topischer Sauerstofftherapie (TWO2) bei chronischen Wunden“ zusammen. Rezidivraten und Langzeitwirksamkeit seien noch nicht ausreichend untersucht, da die Beobachtungszeiträume oft begrenzt gewesen seien.

Zur topischen Sauerstofftherapie allgemein beschreibt der AS, dass Hospitalisierungs- und Amputationsraten sowie die Überlebensrate ebenfalls tendenziell günstiger seien. Insgesamt unterstreichen die bisherigen Ergebnisse gemäß AS „das Potenzial der TOT, erfordern aber weiterführende Langzeitstudien zur Validierung“.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Im Rahmen der vorliegenden Potenzialbewertung wurde die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bewertet.

Bei der HCPO erfolgt eine zyklische Applikation von lokal appliziertem Sauerstoff unter leicht überatmosphärischem (hyperbarem) Druck. Der AS gibt an, dass die Modalitäten CDO und LCPO jeweils ohne Überdruck arbeiten. Dies konnte für die CDO anhand verschiedener Quellen nachvollzogen werden [5,33]. Bei einer kursorischen Überprüfung von Beschreibungen zu Medizinprodukten der Modalität LCPO wurden jedoch auch solche identifiziert, für die beschrieben wird, dass ein „Systemüberdruck an Sauerstoff“ in Bereichen erzeugt würde, die der AS auch für die HCPO angegeben hat [34]. Daneben zitierte der AS die RCT Anirudh 2021 im Zusammenhang mit der LCPO (Abschnitt II.3d). In dieser RCT wurde gemäß den Angaben in der Publikation ein Medizinprodukt eingesetzt, das normobar arbeitet [6]. Diese Angaben lassen den Schluss zu, dass unter dem Begriff LCPO sowohl normobar als auch hyperbar arbeitende Systeme zusammengefasst werden. Im Rahmen der vorliegenden Potenzialbewertung konnte nicht abschließend geklärt werden, inwiefern die LCPO in Teilen oder in Gänze ebenfalls der bewertungsgegenständlichen Methode zuzurechnen ist. Für die vorliegende Bewertung war der Stellenwert der LCPO jedoch irrelevant, weil im Antrag als einzige RCT zur LCPO Anirudh 2021 benannt wird, in der, wie zuvor ausgeführt, ein normobar arbeitendes Medizinprodukt zum Einsatz kommt, das somit nicht Teil der bewertungsgegenständlichen Methode ist.

Mit dem Studienpool im Antrag wurden 14 Übersichtsarbeiten und 1 RCT vorgelegt. Dabei war nur die RCT (Frykberg 2020) geeignet, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei DFU zu festzustellen (siehe dazu unter a)). Die übrigen Studien waren nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial über die unter a) genannte Studie hinaus zu treffen (siehe dazu unter b)).

a) Bewertung der RCT Frykberg 2020

In der Studie Frykberg 2020 wurde nach 12 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Methode hinsichtlich des vollständigen Wundverschlusses festgestellt (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 15 (41,7 %) vs. 5 (13,5 %); OR [97,8 %-KI]: 4,57 [1,19; 17,57]; p = 0,010). Nach 12 Monaten bestand der statistisch signifikante Vorteil fort (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 20 (56 %) vs. 10 (27 %); p = 0,013).

Bezüglich der Amputationsrate an der Index-Extremität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der Studiendauer.

Darüber hinaus lagen Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die mit dem krankheitsspezifischen CWIS-Instrument erhoben worden waren. Es zeigte sich nach 12

Wochen ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter Effekt auf der Skala „well-being improvement“. Hinsichtlich der Skalen „social life improvement“ sowie „physical symptom improvement“ zeigte sich jeweils ein numerischer Unterschied zugunsten der Intervention, der aber jeweils nicht statistisch signifikant war. Ergebnisse nach 12 Monaten wurden trotz Erhebung nicht berichtet.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen keine Auswertungen auf Patientenebene vor, wie etwa die Gesamtrate von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 (S)UE. Die berichteten Häufigkeiten von (S)UEs waren jeweils gering. Die Autorengruppe berichtet daneben, dass keine gerätebezogenen unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind.

Auch wenn in der Studie Frykberg 2020 vermutlich schon allein aufgrund der Verblindung (siehe Abschnitt 2.1.2) nicht alle der derzeit verfügbaren Standardtherapien (z. B. Vakuumwundversiegelung) in den beiden Behandlungsgruppen zur Anwendung gekommen sind, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse dieser Studie auf die gesamte in Abschnitt 2.1.2 definierte Standardtherapie übertragbar sind.

b) Weitere vom AS genannte Studien

Im Studienpool des AS befanden sich neben der RCT Frykberg 2020 insgesamt 14 Übersichtsarbeiten.

In den meisten Übersichtsarbeiten wurde die TOT untersucht, ohne separate Auswertungen der einzelnen Modalitäten. Daneben war die Methodendefinition zwischen einigen Arbeiten uneinheitlich und bei cursorischer Prüfung fiel auf, dass die eingeschlossenen Primärstudien zum Teil widersprüchlich zur Methodendefinition hinsichtlich des applizierten Drucks waren. Aufgrund dieser Gemengelage erschien eine Bewertung auf Basis der eingereichten Übersichtsarbeiten nicht sinnvoll möglich.

Bei cursorischer Sichtung der in den Übersichtsarbeiten eingeschlossenen RCTs wurden neben der vom AS separat vorgelegten RCT Frykberg 2020 1 weitere möglicherweise relevante RCT identifiziert (Leslie 1988). Diese lieferte jedoch keine nennenswerten Erkenntnisse über die der RCT Frykberg 2020 hinaus. Für eine weitere in einer Übersichtsarbeit identifizierten, als RCT bezeichneten Studie (Heng 2000) stimmten in der Übersichtsarbeit extrahierten Parameter – einschließlich der Studientypbezeichnung – nicht mit der zitierten Publikation überein. Weitere RCTs zur bewertungsgegenständlichen Methode wurden bei der cursorischen Sichtung nicht identifiziert, sodass für die Bewertung des Potenzials ausschließlich die RCT Frykberg 2020 herangezogen wurde.

Zusammenfassende Bewertung und Konsequenz

Insgesamt lässt sich auf Basis der vorliegenden Unterlagen für die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie zusätzlich zur Standardwundbehandlung bei Patientinnen und Patienten

mit Wundheilungsstörungen aufgrund eines DFU ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten. Dieses Potenzial beruht vorrangig auf Erkenntnissen zum Endpunkt vollständiger Wundverschluss der Studie Frykberg 2020.

Es fehlen zwar Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 12 Monaten. Daneben fehlt eine patientenbasierte Auswertung von (S)UEs, und es ist für die Endpunkte (S)UEs und Amputation nicht abschließend klar, ob sich der Erhebungszeitraum auf die gesamte Nachbeobachtungszeit bezieht oder nur auf die Behandlungsphase. Diese Aspekte und auch die Ergebnisse zu den in der Publikation nicht berichteten adjustierten Analysen könnten erst auf Basis vollständiger Studienunterlagen abschließend bewertet werden.

Allerdings lassen die vorliegenden Ergebnisse der RCT Frykberg 2020 insbesondere aufgrund des großen Effekts beim Endpunkt vollständiger Wundverschluss sowie der offensichtlich geringen Häufigkeit aufgetretener (S)UEs schon jetzt den Schluss zu, dass für die bewertungsgegenständliche Methode die Vorteile die Nachteile wahrscheinlich überwiegen und eine Nutzenbewertung der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie sinnvoll möglich wäre. Eine abschließende Aussage zum Nutzen ist im Rahmen einer Potenzialbewertung nicht möglich.

3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag nach § 137e SGB V bezieht sich auf die Methode lokal-hyperbare Sauerstofftherapie zur Behandlung des diabetischen Fußulkus (DFU).

Zur Bewertung der Methode lagen Ergebnisse aus 1 RCT vor zu vollständigem Wundverschluss, Amputation, gesundheitsbezogener Lebensqualität und (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen. Diese Studie deutet auf einen positiven Effekt der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bezüglich des Endpunkts vollständiger Wundverschluss hin. Die Ergebnisse der weiteren Endpunkte stützen dieses Ergebnis bzw. stellen es nicht infrage.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei DFU ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, das insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Endpunkt vollständiger Wundverschluss beruht.

Die vorliegenden Ergebnisse der eingeschlossenen RCT lassen schon jetzt den Schluss zu, dass eine Nutzenbewertung der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie sinnvoll möglich wäre. Eckpunkte einer Erprobungsstudie werden aus diesem Grund nicht skizziert.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

Der AS hat zwar Angaben zu den Eckpunkten einer Erprobungsstudie gemacht. Da jedoch primär eine Nutzenbewertung anzustreben ist (siehe Abschnitt 2.6.2), werden die Eckpunkte des AS weder beschrieben noch kommentiert.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Wie in Kapitel 4 erläutert, wurden keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konzipiert. Die Bewertung der Erfolgsaussichten einer Erprobung entfällt daher.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AOTI. Hyper-Box System Clinical Evaluation Report [unveröffentlicht]. 2024.
3. AOTI. EC Declaration of Conformity [unveröffentlicht]. 2023.
4. AOTI. Hyper-Box Homecare System; Benutzerhandbuch [unveröffentlicht]. 2024.
5. Gottrup F, Dissemmond J, Baines C et al. Use of Oxygen Therapies in Wound Healing. J Wound Care 2017; 26(Sup5): S1-s43. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.Sup5.S1>.
6. Anirudh V, Kamath DY, Ghosh S et al. Topical Controlled Warm Oxygen Therapy Delivered Through a Novel Device (KADAM) to Treat Diabetic Foot Ulcers; A Randomized Controlled, Open, Pilot Trial. Indian J Surg 2021; 83(4): 907-914. <https://doi.org/10.1007/s12262-021-03057-w>.
7. Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M et al. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen (TWO2) Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers; The TWO2 Study. Diabetes Care 2020; 43(3): 616-624. <https://doi.org/10.2337/dc19-0476>.
8. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI et al. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. J Clin Epidemiol 2018; 94: 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.003>.
9. Du X, Zhang X, Liu J, Wang Z. Effects of Oxygen Therapy on Patients with a Chronic Wound; A Systematic Review and Meta-analysis. Adv Skin Wound Care 2024; 37(5): 1-9. <https://doi.org/10.1097/ASW.0000000000000131>.
10. Brimson CH, Nigam Y. The role of oxygen-associated therapies for the healing of chronic wounds, particularly in patients with diabetes. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27(4): 411-418. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04650.x>.
11. de Smet GHJ, Kroese LF, Menon AG et al. Oxygen therapies and their effects on wound healing. Wound Repair Regen 2017; 25(4): 591-608. <https://doi.org/10.1111/wrr.12561>.
12. Leslie CA, Sapico FL, Ginunas VJ, Adkins RH. Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Care 1988; 11(2): 111-115. <https://doi.org/10.2337/diacare.11.2.111>.
13. Game FL, Apelqvist J, Attinger C et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes; a systematic review. Diabetes Metab Res Rev 2016; 32 Suppl 1: 154-168. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2707>.

14. Heng MC, Harker J, Bardakjian VB, Ayvazian H. Enhanced healing and cost-effectiveness of low-pressure oxygen therapy in healing necrotic wounds; a feasibility study of technology transfer. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46(3): 52-60, 62.
15. Heng MC, Harker J, Csathy G et al. Angiogenesis in necrotic ulcers treated with hyperbaric oxygen. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46(9): 18-28, 30-12.
16. Cai X, Fang X, Wu L, Meng X. The efficacy and safety of non-surgical treatment of diabetic foot wound infections and ulcers: A systemic review and meta-analysis. *Int Wound J* 2024; 21(2): e14615. <https://doi.org/10.1111/iwj.14615>.
17. Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A et al. Efficacy of Topical Wound Oxygen Therapy in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers; Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Wound Care* 2023; 12(4): 177-186. <https://doi.org/10.1089/wound.2022.0041>.
18. Serena T, Armstrong D, Frykberg R, Anderson C. Topical Oxygen in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers; A Meta-analysis [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42021259090>.
19. Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes; A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40(3): e3786. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3786>.
20. Chen P, Game F, Dhatariya K, Jeffcoate W. Interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in Diabetes (2023 update) [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42022309184>.
21. Connaghan F. Impact of topical oxygen therapy on diabetic foot ulcer healing rates; a systematic review. *J Wound Care* 2021; 30(10): 823-829. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.10.823>.
22. Edge R. Continuously Diffused Oxygen Therapy for Wound Healing; A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. *Continuously Diffused Oxygen Therapy for Wound Healing: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines* 2020.
23. Nataraj M, Maiya AG, Karkada G et al. Application of Topical Oxygen Therapy in Healing Dynamics of Diabetic Foot Ulcers; A Systematic Review. *Rev Diabet Stud* 2019; 15: 74-82. <https://doi.org/10.1900/RDS.2019.15.74>.
24. Sun XK, Li R, Yang XL, Yuan L. Efficacy and safety of topical oxygen therapy for diabetic foot ulcers; An updated systematic review and meta-analysis. *Int Wound J* 2022; 19(8): 2200-2209. <https://doi.org/10.1111/iwj.13830>.
25. Sykorova M, Moffatt CJ, Stentiford N et al. Topical oxygen therapy and singlet oxygen in wound healing; A scoping review. *Int Wound J* 2024; 21(4): e14846. <https://doi.org/10.1111/iwj.14846>.

26. Thanigaimani S, Singh T, Golledge J. Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers; A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2021; 38(8): e14585. <https://doi.org/10.1111/dme.14585>.
27. Vas P, Rayman G, Dhatariya K et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes; a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1: e3284. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3284>.
28. AOTI. Efficacy, Safety and Economic Benefits of Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers (TWO2DFU) [online]. 2018 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02326337>.
29. Qazvin University of Medical Sciences. Study Of the Effect of Topical Oxygen Therapy on Diabetic Foot Ulcer [online]. 2019 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: <https://irct.behdasht.gov.ir/trial/40681>.
30. AOTI. Evaluation of Topical Wound Oxygen (two2) Therapy [online]. 2014 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00871312>.
31. Löndahl M. Number Eight in the Service of Diabetic Foot Ulcer Healing. *Diabetes Care* 2020; 43(3): 515-517. <https://doi.org/10.2337/dci19-0052>.
32. Frykberg RG. Comment on Löndahl. Number Eight in the Service of Diabetic Foot Ulcer Healing. *Diabetes Care* 2020;43:515-517. *Diabetes Care* 2020; 43(9): e116-e117. <https://doi.org/10.2337/dc20-0729>.
33. Frykberg RG. Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(9). <https://doi.org/10.3390/medicina57090917>.
34. OxyCare. O2-TopiCare Wundsystem zur topischen Sauerstofftherapie [online]. 2014 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://de.readkong.com/#>.