

IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 25

# **Hyperbare Sauerstofftherapie bei Brandwunden**

## **Abschlussbericht**

Auftrag N06-01A  
Version 1.0  
Stand: 03.09.2007

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur hyperbaren Sauerstofftherapie bei Brandwunden

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

03.02.2006

**Interne Auftragsnummer:**

N06-01A

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

**ISSN:**

**1864-2500**

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“ offen zu legen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang D dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

1. An der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- PD Dr. med. Stefan Sauerland, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Private Universität Witten/Herdecke gGmbH, Köln
- Dr. med. Marc-Christian Rösler, Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Handchirurgie, Schwerstverbranntenzentrum, Krankenhaus Köln-Merheim, Köln

2. Externes Review des Vorberichts:

- PD Dr. med. Michael Steen, Klinik für Plastische und Handchirurgie / Brandverletztzentrum, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost, Halle/Saale

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

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

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Hyperbare Sauerstofftherapie bei Brandwunden. Abschlussbericht N06-01A. Köln: IQWiG; 2007.

## Kurzfassung

### Hintergrund

Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Nutzenbewertung der Behandlung mit hyperbarer Sauerstofftherapie bei Verbrennungswunden durchgeführt.

### Fragestellung:

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren die Nutzenbewertung einer zusätzlich zur konventionellen Therapie ausgeführten hyperbaren Sauerstofftherapie bei Verbrennungswunden im Vergleich zur alleinigen konventionellen Therapie sowie die Nutzenbewertung verschiedener Formen der zusätzlich zu der konventionellen Therapie angewendeten hyperbaren Sauerstofftherapie bei Verbrennungswunden untereinander, jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

### Methoden:

Für die Bewertung wurden auf Grundlage einer systematischen Literaturrecherche randomisierte kontrollierte und auch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrolle zu den oben genannten Fragestellungen gesucht. Hierzu erfolgten umfangreiche Datenbankrecherchen (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, BIOSIS, CINAHL, DORCTIHM), und es wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) untersucht. Darüber hinaus wurden wissenschaftliche Gesellschaften und Hersteller bzgl. relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur schriftlichen Stellungnahme freigegeben. Im Anschluss an das Anhörungsverfahren wurde der Abschlussbericht erstellt.

### Ergebnisse:

Insgesamt konnten 5 nicht randomisierte kontrollierte Studien und nur 1 randomisierte kontrollierte Studie (mit teilweiser Verblindung) für die Bewertung berücksichtigt werden. Vier der 6 Studien wiesen grobe methodische Mängel auf. Alle Studien bezogen sich auf schwerstverbrannte Patienten in der Akutphase. Die hyperbare Sauerstofftherapie erfolgte in den Studien mit ähnlichen Drücken (meist 2 ata) und ähnlicher Intensität (Therapiedauer jeweils 90 bis 120 Minuten 2- bis 3-mal täglich über 5 bis 35 Tage). In der randomisierten Studie, in die nur 16 Patienten eingeschlossen waren, wurde eine Reduktion der Wundheilungszeit auf weniger als die Hälfte beobachtet. Jedoch machte keine der weiteren Studien zur Wundheilung konkrete Angaben. In der Mortalität zeigten sich in den Studien keine wesentlichen Unterschiede. Die Inzidenz einer Sepsis wurde in einer Studie als vermindert, in einer anderen Studie als erhöht beschrieben. Die Vermeidung operativer Eingriffe durch die hyperbare Sauerstofftherapie wurde in einer von 4 nicht randomisierten Studien, eine Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer in einer von 3 Studien

beobachtet. Schwere Nebenwirkungen der hyperbaren Sauerstofftherapie wurden nicht berichtet.

**Fazit:**

Die Evidenzlage zum möglichen Nutzen und Schaden einer hyperbaren Sauerstofftherapie bei Patienten mit Brandwunden ist bei Berücksichtigung randomisierter und nicht randomisierter Studien quantitativ und qualitativ mangelhaft. Daher ist der mögliche Nutzen und Schaden dieser Therapie wissenschaftlich nicht zuverlässig beschreibbar.

**Schlüsselworte:**

Hyperbare Sauerstofftherapie, hyperbare Oxygenation, Druckkammer, Verbrennungswunden, Verbrennungstrauma, systematisches Review

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>ix</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>x</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xi</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Brandwunden .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Grundlagen der hyperbaren Sauerstofftherapie.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Hyperbare Sauerstofftherapie bei Verbrennungen .....</b>	<b>7</b>
<b>1.4 Behandlungsziele .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung .....</b>	<b>8</b>
<b>3 Projektablauf .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>9</b>
<b>3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht.....</b>	<b>9</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>10</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>	<b>10</b>
4.1.1 Population.....	10
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	10
4.1.3 Zielgrößen .....	11
4.1.4 Studientypen.....	11
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	11
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien .....	12
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>12</b>
4.2.1 Literaturrecherche .....	13
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	14
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	16
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	17
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht .....	17
<b>4.3 Informationsbewertung .....</b>	<b>17</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>18</b>

4.4.1	Charakterisierung der Studien.....	18
4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	19
4.4.3	Sensitivitätsanalyse .....	19
4.4.4	Subgruppenanalyse.....	19
<b>4.5</b>	<b>Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....</b>	<b>20</b>
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	20
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	20
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>21</b>
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche .....	21
5.1.2	Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und anderen Quellen via Internet .....	23
5.1.3	Anfrage an Autoren, Fachgesellschaften und Zertifizierungsbehörden.....	23
5.1.4	Anfrage an Hersteller .....	23
5.1.5	Informationen aus der Anhörung .....	23
5.1.6	Resultierender Studienpool .....	23
<b>5.2</b>	<b>Charakteristik der in die Bewertung eingeflossenen Studien .....</b>	<b>26</b>
5.2.1	Studiendesigns und Studienpopulation .....	26
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität .....	33
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu Therapiezielen.....</b>	<b>38</b>
5.3.1	Mortalität.....	38
5.3.2	Sepsis und Multiorganversagen .....	39
5.3.3	Operative Eingriffe im Bereich der Wunde .....	40
5.3.4	Schmerzen im Bereich der Wunde.....	40
5.3.5	Zeit bis zur vollständigen Abheilung der Wunde.....	41
5.3.6	Krankenhausaufenthalt.....	41
5.3.7	Intensivmedizinische Behandlung.....	42
5.3.8	Unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen .....	42
5.3.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	43
<b>5.4</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>44</b>
<b>7</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>52</b>
<b>9</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>53</b>

<b>Anhang A.1: Suchstrategien.....</b>	<b>59</b>
<b>Anhang A.2: Liste der durchsuchten HTA-Datenbanken.....</b>	<b>65</b>
<b>Anhang B.1: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>68</b>
<b>Anhang B.2: Liste der im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>74</b>
<b>Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten.....</b>	<b>94</b>
<b>Anhang D: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....</b>	<b>95</b>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Gradeinteilung von Verbrennungen.....	1
Tabelle 2: Der Abbreviated Burn Severity Index (ABSI).....	2
Tabelle 3: Liste der identifizierten Studien .....	24
Tabelle 4: Charakteristika der Studien.....	28
Tabelle 5: Beschreibung der Patienten in den Studien.....	30
Tabelle 6: Beschreibung der Therapien in den Studien .....	31
Tabelle 7: Studien- bzw. Publikationsqualität der randomisierten Studie .....	36
Tabelle 8: Studien- bzw. Publikationsqualität der nicht randomisierten Studien .....	37
Tabelle 9: Ergebnisse zur Mortalität .....	38
Tabelle 10: Angaben zum Auftreten von Sepsis in der Xu-Studie .....	39
Tabelle 11: Ergebnisse zur Sepsisinzidenz .....	39
Tabelle 12: Ergebnisse zu operativen Eingriffen im Bereich der Wunde.....	40
Tabelle 13: Ergebnisse zur Wundheilungszeit.....	41
Tabelle 14: Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer.....	42

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening ..... 22

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ata	1 Atmosphäre absolut = 0,98 bar = 98,7 kPa
ABSI	Abbreviated Burn Severity Index
CCT	Clinical Controlled Trial
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DORCTIHM	The Database of Randomized Controlled Trials In Hyperbaric Medicine
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GTÜM	Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V.
HBO	Hyperbare Oxygenation
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MOF	Multiple Organ Failure
MSAC	Medicare Services Advisory Committee
MW	Mittelwert
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TBSA	Total Body Surface Area

## 1 Hintergrund

### 1.1 Brandwunden

Brandwunden können als Unterbrechungen der Hautintegrität (d. h. der Epidermis) definiert werden, die durch die äußere Einwirkung von Hitze verursacht wurden. Man unterscheidet bei den Ursachen zwischen Feuer/Explosion, heißer Flüssigkeit, heißem Dampf, heißen Festkörpern und Elektrizität. Von zentraler Bedeutung ist der Schweregrad einer Verbrennung (Tabelle 1). Brandwunden sind zwar insgesamt häufige Verletzungen, verursachen jedoch in den meisten Fällen keine Narben, da Brandwunden von Grad I und Grad IIa bei Weitem überwiegen. Erst bei Verbrennungen ab Grad IIb kommt es regelhaft zur Narbenbildung.

Tabelle 1: Gradeinteilung von Verbrennungen (nach Drücke [1])

<b>Grad</b>	<b>Äußeres Erscheinungsbild</b>	<b>Ausheilung</b>
I	Rötung, Schwellung, Schmerz	Spontan ohne Narben
IIa	Rötung, Blasenbildung (Blasengrund hyperämisch und feucht), Schmerz	Ohne Narbenbildung
IIb	Blässe, Blasenbildung (Blasengrund blass oder trocken), Schmerz	Mit Narbenbildung
III	Nekrosen, grauweiß-schwarz, Analgesie	Defektheilung
IV	Tiefe Nekrosen, grauweiß-schwarz, Analgesie	Defektheilung

Zur Epidemiologie leichter Verbrennungen fehlen verlässliche Zahlen, da viele Patienten nur ambulant oder gar nicht ärztlich behandelt werden [2]. Eine stationäre Behandlung aufgrund von Verbrennungen ist in Deutschland jährlich bei etwa 15 000 Personen notwendig und dauert im Mittel 10 Tage [3]. Gut die Hälfte der Patienten sind Kinder. Auch weil Verbrennungsoffer im Mittel relativ jung sind, verursachen Verbrennungen enorme sozioökonomische Folgekosten. In Deutschland existieren derzeit 37 Zentren zur Versorgung von Patienten mit schweren Verbrennungen [4]. Hier werden pro Jahr etwa 2000 Erwachsene behandelt, wobei eine Behandlung im Verbrennungszentrum unter anderem dann empfohlen wird, wenn Verbrennungen II. Grades von mehr als 20 % der Körperoberfläche oder Verbrennungen III. Grades von mehr als 10 % der Körperoberfläche vorliegen oder wenn kritische Körperregionen (wie Gesicht, Hand oder Genital) betroffen sind [5,6]. Zahlen des Statistischen Bundesamts weisen für das Jahr 2004 insgesamt 446 Todesfälle aufgrund von Rauch, Feuer und Flammen auf, wobei nicht alle Fälle direkt auf Verbrennungen, sondern eher auf Rauchinhalation und Erstickung zurückzuführen sind [7].

Die Klassifikation der Verbrennungsschwere erfolgt international üblicherweise anhand des Abbreviated Burn Severity Index (ABSI) nach Tobiasen et al., in den vor allem der

Schweregrad und die Ausdehnung der Verbrennungen eingehen (Tabelle 2) [8]. Zahlreiche Studien haben die gute prognostische Wertigkeit des ABSI im Hinblick auf Komplikationsraten und Mortalität belegt [9-14]. Patienten mit einem ABSI-Wert von 9 oder mehr haben im Mittel nur noch eine maximal 50%ige Überlebenschance. Sofern der Patient nicht unmittelbar verstirbt, sind bei schweren Verbrennungen Folgekomplikationen wie Sepsis und Multiorganversagen in mehr als der Hälfte der Fälle die Todesursache [15].

Tabelle 2: Der Abbreviated Burn Severity Index (ABSI) nach Tobiasen et al. [8]<sup>1</sup>

<b>Merkmal</b>	<b>Punktzahl</b>	<b>Merkmal</b>	<b>Punktzahl</b>
Geschlecht		Verbrannte Körperoberfläche (TBSA)	
Weiblich	1	< 10 %	1
Männlich	0	11–20 %	2
Alter		21–30 %	3
0–20 Jahre	1	31–40 %	4
21–40 Jahre	2	41–50 %	5
41–60 Jahre	3	51–60 %	6
61–80 Jahre	4	61–70 %	7
über 80 Jahre	5	71–80 %	8
Inhalationstrauma	1	81–90 %	9
Verbrennungen 3. oder 4. Grades	1	> 90 %	10

Die Therapie von Verbrennungswunden hängt sehr stark vom Ausmaß der Verbrennungen und dem Allgemeinzustand des Patienten ab [16]. Im Folgenden beschränkt sich die Darstellung auf die Versorgung schwererer Verbrennungen. Hierbei spielen in der initialen Schockphase die Flüssigkeitstherapie und die Schmerzbehandlung eine entscheidende Rolle [17,18].

Die Erstversorgung von Verbrennungswunden zielt darauf ab, weitere Schädigungen zu vermeiden, nekrotisches Gewebe zu entfernen und optimale Bedingungen für eine Wundheilung zu schaffen. Um bei ausgedehnten, speziell zirkulären Verbrennungen ein Abschnüren (sog. Kompartmentsyndrom) durch den zunehmenden Gewebsdruck zu vermeiden, kann eine Escharotomie indiziert sein, bei der der Verbrennungsschorf

<sup>1</sup> Maximal kann ein Wert von 18 Punkten erreicht werden.

zickzackartig inzidiert wird [19]. Eine Entfernung verbrannten oder nekrotischen Gewebes (Escharektomie) ist innerhalb der ersten Tage notwendig, um Infektionen vorzubeugen, und erfolgt üblicherweise über tangentielle Schnitte oberhalb der Muskelfaszie. Eine frühe chirurgische Exzision der Nekrosen ist hierbei als vorteilhaft belegt, auch wenn diese Eingriffe einen zum Teil erheblichen Blutverlust bedeuten [20].

Grundsätzlich können zweitgradige Verbrennungen aus epithelalem Restgewebe zuheilen, während bei höhergradigen Verbrennungen eine Reepithelialisierung allein vom Wundrand her erfolgen kann. Die Standardtherapie besteht daher entsprechend der individuellen klinischen Situation aus verschiedenen Varianten einer temporären oder definitiven Wundversorgung. Die Deckung der exzidierten Areale erfolgt, soweit möglich, durch Spalthauttransplantate, die je nach Lokalisation maschenförmig expandiert werden [17,21]. In ästhetisch wichtige Areale wird vorzugsweise Vollhaut transplantiert. An anderen Lokalisationen kommen alternativ zur Spalthaut Fremdhaut oder Hautersatzstoffe zum Einsatz. Bei den Hautersatzstoffen steht eine Vielfalt an Materialien zur Verfügung [22], die entweder als dauerhafter Hautersatz oder nur als temporäre Abdeckung konzipiert sind. Angestrebt wird stets eine Deckung der Defekte mit eigener Haut. Bei größeren Verbrennungen können jedoch wiederholte Hauttransplantationen erforderlich sein, da initial nicht genügend Material für eine Transplantation zur Verfügung steht und erst nachwachsen muss.

Pathophysiologisch führen die schwere Verbrennung durch die initiale Schocksituation und die fortgesetzte Freisetzung von Entzündungsmediatoren („Hyperinflammation“) zu einer klinisch relevanten Einschränkung der Immunabwehr des Körpers [23]. Zum Verbrennungstrauma hinzu kommt meist auch noch das nachfolgende Trauma der operativen Eingriffe. Bereits das initiale Verbrennungstrauma bedingt eine starke Aktivierung des Komplementsystems und eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren [23-26]. Diese generalisierte Entzündungsreaktion wird als SIRS (systemic inflammatory response syndrome) bezeichnet und ist durch Veränderungen in den Kreislauffunktionen, der Gerinnung und der Körpertemperatur charakterisiert. Über eine Schädigung der Gefäßwände kommt es zu einer Ödembildung im Gewebe („capillary leak“), worüber sich ein Volumenmangel und eine Sauerstoffminderversorgung der Gewebe ausbilden kann. In der Folge erhöht sich auch die Permeabilität der Darmwand [27], sodass über ein Eindringen von Bakterien oder Bakterienbestandteilen die systemische Entzündungsreaktion weiter stimuliert wird [28].

Die Wirkung dieser systemischen Vorgänge auf die akute Brandwunde ist klinisch bedeutsam, weil die beeinträchtigte Sauerstoffversorgung ein Absterben von Zellen in der Umgebung der Brandwunde herbeiführen kann [29]. Ein solches „Nachbrennen“ kann dafür verantwortlich sein, dass sich die initiale Größe der Wunde im Verlauf der ersten posttraumatischen Tage ausweitet, was dann den weiteren klinischen Verlauf nachteilig beeinflusst.

In der zweiten Phase kippt die hyperreaktive Phase der Immunaktivierung oft um in eine Phase der Hyporeaktivität [23]. Diese ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen jeglicher Art [30]. Die große Fläche vieler Brandwunden ist ein weiterer Faktor, der das Entstehen einer Wundinfektion begünstigen kann. Eine vitale Bedrohung entsteht, wenn eine solche Infektion vom Körper nicht adäquat bekämpft werden kann, sodass dann Bakterien, Viren oder Pilze in die Blutbahn gelangen [31]. Dieser Zustand, der zu einer sogenannten Sepsis führen kann, kann über verschiedene direkte oder indirekte Mechanismen schwere Organschädigungen verursachen, was als multiples Organversagen (MOF) bezeichnet wird. Diese fatale Entwicklung ist, wie oben schon erwähnt, die häufigste Todesursache in der postakuten Phase.

## **1.2 Grundlagen der hyperbaren Sauerstofftherapie**

Die hyperbare Sauerstofftherapie 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. Das Atmen reinen Sauerstoffs unter normalem Druck oder die nur lokale Anwendung von Sauerstoff auf einzelne Körperregionen wird nicht als hyperbare Sauerstofftherapie verstanden.

In der praktischen Anwendung sind Drücke von 2 bis 3 bar (2–3 Atmosphären absolut [ATA]) üblich. Eine Therapiesitzung dauert gewöhnlich 45 bis 120 Minuten und wird mehrfach wiederholt [22,23]. Der Patient befindet sich bei der hyperbaren Sauerstofftherapie in einer Druckkammer. Es wird unterschieden zwischen Einperson- und Mehrpersonenkammern. Die Kammer wird in Deutschland meist nicht komplett mit Sauerstoff befüllt, weil dies eine Brandgefahr bedeuten würde. Stattdessen atmet der Patient in der Kammer über eine Maske oder ein Kopfszelt reinen Sauerstoff ein. Dieser Sauerstoff wird in die geschlossene Kammer geleitet, sobald der Druck in der Kammer auf den Zieldruck (2 bis 3 bar) erhöht worden ist. Das Ausatemgas wird separat abgeleitet. Die hyperbare Sauerstofftherapie ist sowohl für ambulante als auch für stationäre Patienten durchführbar. Sogar intensivpflichtige Patienten können unter entsprechender Überwachung in einer Druckkammer therapiert werden [24].

Die hyperbare Sauerstofftherapie führt zu einem Anstieg der physikalisch im Blut gelösten Sauerstoffmenge, wodurch allen Gewebestrukturen mehr Sauerstoff zugeführt wird. Der Wirkung der hyperbaren Sauerstofftherapie liegen mehrere physikalische Prinzipien zugrunde:

- Druck-Volumen-Beziehung

Dieses Prinzip richtet sich nach dem Gesetz von Boyle-Mariotte. Im Kern besagt dieses Gesetz, dass sich bei zunehmendem Druck das Volumen eines Gases verkleinert.

- Partialdruck-Prinzip

Hierbei handelt es sich um das Gesetz der Partialdrücke von Dalton. Die Kernaussage ist, dass sich der Gesamtdruck eines Gasgemisches aus den Partialdrücken der einzelnen Gase des Gemisches zusammensetzt.

- Löslichkeit von Gasen in Flüssigkeiten

Das physikalische Gesetz von Henry beschreibt die Löslichkeit von Gasen in Flüssigkeiten. Dabei nimmt die Menge des in einer Flüssigkeit gelösten Gases in proportionalem Ausmaß mit dem auf der Flüssigkeit lastenden Druck zu.

Ein Großteil des Sauerstoffes im Blut ist an Hämoglobin gebunden, die Sättigung beträgt unter normalen Druckverhältnissen im arteriellen Blut 97 %. Ein geringer Teil des Sauerstoffes ist im Blutplasma gelöst. Dieser gelöste Sauerstoffanteil kann durch die Erhöhung des Drucks (wie bei der hyperbaren Sauerstofftherapie) 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 [22,23,25].

In der Folge der Hyperoxygenation (d. h. Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks) kommt es teilweise zu einer reaktiven Vasokonstriktion (d. h. Engstellung der Gefäße), die über die Reduktion des einströmenden Flüssigkeitsvolumens Ödeme reduzieren kann [26,27]. Die hyperbare Sauerstofftherapie verursacht vor allem in gesundem Gewebe eine schnelle Vasokonstriktion, die aber durch den erhöhten Sauerstoffgehalt im Plasma ausgeglichen wird, sodass die Sauerstoffversorgung des Gewebes nicht gefährdet ist. Des Weiteren wird die Vasokonstriktion nicht in dem mikrovaskulären System des ischämischen Gewebes beobachtet; hier führt die hyperbare Therapie eher zu einer verbesserten Durchblutung [22].

Ein Sauerstoffmangel in den Geweben (Hypoxie) soll durch die verbesserte Sauerstoffdiffusion behoben werden, um das Gewebe vor einem Absterben zu bewahren. Durch die Sauerstoffdiffusion kann in diesem Gewebe dann eine Proliferation (d. h. Zellwachstum) verschiedener Zellen einsetzen. Wichtig ist hierbei die Angiogenese (d. h.

Gefäßneubildung), die die Hypoxie des Gewebes dauerhaft beseitigen könnte. Da durch die Hypoxie selbst die Angiogeneese positiv beeinflusst wird, ist noch unklar, welchen Einfluss die durch die hyperbare Sauerstofftherapie verursachte Hyperoxie auf diesen Prozess hat [22]. In der Literatur wird beschrieben, dass eine Hyperoxie ähnliche biochemische Prozesse wie die Hypoxie auslösen und somit auch die Angiogeneese positiv beeinflussen kann [28]. Allerdings gibt es widersprüchliche Studienergebnisse, die diese Hypothese infrage stellen. Da die vorhandenen Daten vor allem auf Tier- und In-vitro-Studien beruhen, steht ein abschließendes Bild diesbezüglich noch aus [29,30].

Des Weiteren wird im Bereich der Infektionsabwehr der hyperbaren Sauerstofftherapie eine Normalisierung der Funktionsfähigkeit der Leukozyten zugeschrieben. Schließlich hemmt der erhöhte Sauerstoffpartialdruck im Gewebe die Lebensfähigkeit anaerober Bakterien (z. B. *Clostridium perfringens*) [25]. Zum Einfluss von hyperbarem Sauerstoff auf aerobe Bakterien liegen widersprüchliche Daten aus In-vitro- und In-vivo-Experimenten vor [32-36]. Offenbar gibt es aber unter klinisch üblicher hyperbarer Sauerstofftherapie keine relevanten Effekte.

Bei den Nebenwirkungen der hyperbaren Sauerstofftherapie kann zwischen spezifischen und unspezifischen Nebenwirkungen unterschieden werden. Aufgrund der direkten Wirkung des Sauerstoffs auf die menschliche Linse kann es zu reversiblen Sehstörungen kommen [31]. Manche Patienten berichteten von Reizungen der Luftröhre und der großen Bronchien (tracheobronchial), die ebenfalls reversibel sind. Eine Studie berichtete von einem Pneumothorax [32]. Gelegentlich wurden Krampfanfälle beobachtet. Ferner kann es zu Barotraumen am Trommelfell kommen, die zur Ruptur des Trommelfells führen können. Die Barotraumen werden durch plötzliche Luftdruckveränderungen ohne angemessenen Druckausgleich hervorgerufen [22,31]. Bei den unspezifischen Nebenwirkungen ist primär die Klaustrophobie zu nennen. Insgesamt jedoch liegt die Rate leichter bzw. schwerer Nebenwirkungen heute bei unter 2 % bzw. bei 0,1 % [37]. Aufgrund der geringen Häufigkeit von Nebenwirkungen und der Tatsache, dass diese in den meisten Fällen reversibel sind, wird die zusätzlich zur konventionellen Therapie durchgeführte hyperbare Sauerstofftherapie von mehreren Autoren als sicher beschrieben [31,33].

Als Indikationsgebiete für die hyperbare Sauerstofftherapie werden international die folgenden Erkrankungen unter anderem akzeptiert: Luft-/Gasembolie, Kohlenmonoxidvergiftung, Clostridieninfektion, akute traumatische periphere Ischämie und Caisson-Krankheit (Taucherkrankheit) [34].

### **1.3 Hyperbare Sauerstofftherapie bei Verbrennungen**

Die hyperbare Sauerstofftherapie fand bereits ab 1965 Eingang in die klinische Behandlung von Verbrennungsopfern, weil diese sich oft neben den Verbrennungen auch eine Kohlenmonoxidvergiftung zuziehen [38]. Hierbei bemerkte man ein offenbar schnelleres Heilen der Brandwunden. Erste vergleichende Studien, die sich primär auf die Brandverletzung und nicht auf die Kohlenmonoxidvergiftung bezogen, wurden um 1980 publiziert [39,40]. Insgesamt wird die hyperbare Sauerstofftherapie heute eher bei Verbrennungswunden höheren Schweregrades angewendet [16].

Pathophysiologisch wird vermutet, dass die hyperbare Sauerstofftherapie durch eine bessere Gewebsoxygenierung ein Absterben von Zellen zum Teil verhindern kann [41-44]. Aus verschiedenen klinischen Untersuchungen ist bekannt, dass eine optimale Oxygenation gerade in der Frühphase nach schweren Verbrennungen mit einer höheren Überlebenschancen assoziiert ist [38]. Auch in anderen Bereichen der Intensivmedizin wurde versucht, durch ein Optimieren von Kreislauf und Sauerstofftransport die Mortalität zu senken, wobei die therapeutischen Ansatzpunkte und Ergebnisse hierzu insgesamt widersprüchlich sind [42,45].

Neben dem Oxygenierungseffekt wird der vasokonstriktive Wirkungsmechanismus als hilfreich angesehen, weil hierüber die Ödembildung im Wundgebiet vermindert werden kann. Tierexperimentelle Studien haben einen günstigen Effekt der hyperbaren Sauerstofftherapie sowohl auf die Ödemrückbildung [46] als auch die Angiogenese zeigen können [47]. Schließlich wird vermutet, dass die zelluläre Immunabwehr in ihrer Funktionsfähigkeit durch die hyperbare Sauerstofftherapie gesteigert wird, während gleichzeitig die Vermehrung anaerober Bakterien in der Wunde blockiert wird. Dies kann die Rate von Wundinfektionen senken und den Verlauf einer Sepsis günstig beeinflussen [48].

### **1.4 Behandlungsziele**

Aus den in Abschnitt 1.1 aufgeführten Symptomen und möglichen Komplikationen von Brandwunden leiten sich je nach Verbrennungsgrad die in Abschnitt 4.1.3 aufgeführten patientenrelevanten Therapieziele ab, wie beispielsweise die Beschleunigung der Wundheilung, die Verringerung von Schmerzen, die Vermeidung von (entstellenden) Narben und anderen Komplikationen und ggf. die Reduktion von Mortalität.

## **2 Ziele der Untersuchung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren die

- Nutzenbewertung einer zusätzlich zur konventionellen Therapie ausgeführten hyperbaren Sauerstofftherapie bei Brandwunden im Vergleich zu der alleinigen konventionellen Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und die
- Nutzenbewertung verschiedener Formen der zusätzlich zu der konventionellen Therapie ausgeführten hyperbaren Sauerstofftherapie bei Brandwunden untereinander hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Therapien (Nutzen-Schaden-Abwägung).

### **3 Projektablauf**

#### **3.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 03.02.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der wissenschaftlichen Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur hyperbaren Sauerstofftherapie bei Brandwunden beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.12.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan in der Version vom 18.12.2006 wurde am 03.01.2007 im Internet veröffentlicht. Dazu konnten bis zum 31.01.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Es ging keine Stellungnahme ein. Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 31.05.2007 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 28.06.2007 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Es gingen 3 Stellungnahmen ein, die bei der Erstellung des vorliegenden Abschlussberichts berücksichtigt wurden. Aus den schriftlichen Stellungnahmen ergaben sich keine offenen oder unklaren Punkte, sodass auf die Durchführung einer mündlichen Erörterung verzichtet wurde.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

#### **3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht**

Durch die Stellungnahmen ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- In den Stellungnahmen angesprochene Aspekte zum Hintergrund wurden präzisiert oder aktualisiert.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

Es wurden Studien mit Patienten mit akuten oder chronischen Brandwunden jeglichen Grades und jeglicher Ausdehnung eingeschlossen. Sofern in einer Studie Patienten mit Brandwunden und Patienten mit anderen Wunden (z. B. Beingschwüren, Amputationswunden) gemeinsam untersucht wurden, wurde diese Studie nur dann mitbetrachtet, wenn entweder die Ergebnisse für die Patienten mit Brandwunden separat dargestellt waren oder wenn der Anteil der Patienten mit Brandwunden mindestens die Hälfte aller Fälle ausmachte und gleichzeitig kein Anhalt für eine Wechselwirkung zwischen Therapieeffekt und Wundart vorlag. Hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten wurden keine weiteren Einschränkungen gemacht.

#### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Die zu prüfende Intervention stellte die zusätzlich zur konventionellen Therapie applizierte hyperbare Sauerstofftherapie, auch in verschiedenen Varianten, dar. Als hyperbare Sauerstofftherapie wurde hierbei das Atmen eines Luftgemisches mit über 21%igem Sauerstoffanteil oder reinen Sauerstoffs bei einem Druck, der über dem normalen atmosphärischen Druck liegt, definiert. Hinsichtlich der in den Studien verwendeten Therapiegesamtdauer und -frequenz wurden keine Einschränkungen gemacht.

Als Vergleichsintervention wurde jegliche alleinige konventionelle Therapie bei Brandwunden betrachtet. Da der Nutzen der hyperbaren Sauerstofftherapie als adjuvante Therapie untersucht werden sollte, musste die konventionelle Therapie in den Studiengruppen vergleichbar sein. Ferner sollte auch der Vergleich verschiedener Varianten der hyperbaren Sauerstofftherapie, die zusätzlich zur konventionellen Therapie appliziert wurden, betrachtet werden.

### **4.1.3 Zielgrößen**

Es wurden folgende Zielgrößen für die Untersuchung verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Mortalität
- Sepsis und Multiorganversagen
- Operative Eingriffe im Bereich der Wunde
- Schmerzen im Bereich der Wunde
- Zeit bis zur vollständigen Abheilung der Wunde
- Krankenhausaufenthalte
- Intensivmedizinische Behandlung
- Unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens

### **4.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Um allerdings aufgrund der bislang verfügbaren, begrenzt erscheinenden Evidenzlage keine wesentlichen Ergebnisse zu übersehen, konnten auch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrolle in die Betrachtung einfließen (kontrollierte klinische Studien, CCTs) [48-50].

### **4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika war nicht vorgesehen.

#### 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit Brandwunden wie unter 4.1.1 definiert
E2	Intervention: hyperbare Sauerstofftherapie wie unter 4.1.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung wie unter 4.1.2 definiert
E4	Zielgrößen, die sich aus den in 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E5	Kontrollierte Interventionsstudie (RCT und CCT)

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Volltextpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Volltextpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [38] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

#### 4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur hyperbaren Sauerstofftherapie bei Brandwunden wesentliche Informationen liefern.

#### 4.2.1 Literaturrecherche

Die Suche nach relevanter Literatur wurde am 19.09.2006 in den folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Ovid: MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations „1966 to Present“
- Ovid: EMBASE „1980 to 2006“
- Ovid: BIOSIS „1987 to 2006“
- Ovid: CINAHL „1982 to 2006“
- Wiley InterScience: The Cochrane Library: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) Issue 3, 2006
- The Database of Randomised Controlled Trials in Hyperbaric Medicine (DORCTIHM), Zugriff am 22.09.2006

Die exakten Recherchestrategien sind in Anhang A.1 hinterlegt. Sie wurden für jede einzelne Datenbank modifiziert, um den spezifischen Unterschieden der Literaturdatenbanken insbesondere hinsichtlich der Verwendung von Schlagwörtern gerecht zu werden.

Für die Suche nach relevanten Primärpublikationen in der DORCTIHM wurde der Begriff „burn“ verwendet.

Da die Suche auch nicht randomisierte Studien identifizieren sollte, wurden keine Einschränkungen bezüglich des Studiendesigns in die Strategie aufgenommen.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten und HTA-Berichte) wurde am 29.09.2006 in den folgenden bibliografischen Datenbanken der von Wiley InterScience angebotenen Cochrane Library durchgeführt.

- The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment Database (HTA)

Die Suchen in den bibliografischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CINAHL und Cochrane) wurden im Rahmen einer Nachrecherche am 28.03.2007 aktualisiert. Von allen Treffern wurden lediglich diejenigen, die nicht in der Primärrecherche bereits identifiziert worden waren, näher geprüft. Die Treffer der Nachrecherche, die bereits in der Primärrecherche enthalten waren, wurden als Duplikate behandelt.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen wurde zusätzlich in den Literaturverzeichnissen und öffentlich zugänglichen Datenbanken für systematische Übersichten und HTA-Berichten von entsprechenden internationalen Anbietern durchgeführt. Eine Liste der Anbieter befindet sich in Anhang A.2.

Des Weiteren wurde die Suche nach relevanten Primärstudien und Sekundärpublikationen um das Literaturverzeichnis des Berichts des Arbeitsausschusses „Hyperbare Sauerstofftherapie“ vom 11.04.2000 (verfügbar unter: <http://www.kbv.de/hta/2734.html>) ergänzt.

Die zu dem dem vorliegenden Thema zugrunde liegenden Beratungsantrag beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen wurden hinsichtlich relevanter Studien durchsucht.

#### **4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

##### **Studienregister**

Zur Identifizierung nicht publizierter Studien erfolgte eine Suche in Studienregistern. Die folgende Liste umfasst die Studienregister, die mit den Treffwörtern „hyperbaric“ und „oxygen“ durchsucht wurden.

- Center Watch Clinical Trials Listing Service [<http://www.centerwatch.com/>]
- Clinical Study Results [<http://www.clinicalstudyresults.org/>]
- Clinical Trials [<http://www.clinicaltrials.gov/>]
- Computer Retrieval of Information on Scientific Projects (CRISP) [<http://crisp.cit.nih.gov>]
- Current Controlled Trials [<http://www.controlled-trials.com/>]
- European Clinical Trials Database [<http://www.eudract.emea.eu.int/>]
- National Cancer Institute Clinical Trials [[http://www.cancer.gov/clinical\\_trials/](http://www.cancer.gov/clinical_trials/)]
- National Research Register [<http://www.update-software.com/national/search.htm>]
- PsiTri von Stakes [<http://psitri.stakes.fi/>]
- Research Findings Register – Department of Health [<http://www.refer.nhs.uk/>]
- The Trial Bank Project [<http://rctbank.uscf.edu/>]
- Trials Central [<http://www.trialscentral.org/>]

### **Anfrage an Autoren, Fachgesellschaften und Zertifizierungsbehörden**

Internationale Fachgesellschaften der hyperbaren Sauerstofftherapie wurden kontaktiert und um Informationen zu relevanten Studien gebeten. Im Einzelnen wurden im September 2006 angeschrieben:

- ACHOBEL (Advisory Committee for Hyperbaric Oxygen in Belgium)
- AMHS (Asociación Mexicana de Medicina Hiperbárica y Subacuática)
- ANTEI (National Association of Hyperbaric Technicians)
- BHA (British Hyperbaric Association)
- BNA (Baromedical Nurses Association)
- BVOOG-SBMHS (Société Belge de Médecine Hyperbare et Subaquatique)
- CCCMH (Coordinating Committee of Hyperbaric Medical Centres)
- COST (Oxynet)
- DAN (Divers Alert Network)
- EBAss (European Baromedical Association for Nurses, Operators and Technicians)
- EDTC (The European Diving Technology Committee)
- EUBS (European Underwater and Baromedical Society)
- GTÜM (Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin)
- HTNA (Hyperbaric Technicians and Nurses Association)
- JSHM (Japanese Society for Hyperbaric Medicine)
- MEDSUBHYP (Société de Physiologie et de Médecine Subaquatique et Hyperbare de Langue Française)
- MMS (Marine Medical Society)
- NBDHMT (National Board of Diving and Hyperbaric Medical Technology)
- ÖGTH (Österreichische Gesellschaft für Tauch- und Hyperbarmedizin)
- SAUHMA (Southern African Underwater and Hyperbaric Medical Association)

- SIMSI (Società Italiana de Medicine Subacquea ed Iperbarica)
- SPUMS (South Pacific Underwater Medicine Society)
- SUHMS (Swiss Underwater and Hyperbaric Medical Society)
- UHMS (Undersea and Hyperbaric Medical Society)

Des Weiteren wurden Zertifizierungsbehörden angeschrieben, um zusätzliche Informationen zu erhalten. Hierbei wurden im Januar 2007 folgende Stellen kontaktiert:

- TÜV (Technischer Überwachungsverein): TÜV Rheinland, TÜV Nord, TÜV Hessen, TÜV Österreich, TÜV Thüringen
- MedCert (Zertifizierungs- und Prüfungsgesellschaft für die Medizin GmbH)

### **Anfrage an Hersteller**

Die folgenden Hersteller hyperbarer Druckkammern wurden angeschrieben und um Informationen zu relevanten Studien gebeten:

- Dräger Safety AG & Co. KGaA (Lübeck)
- Haux-Life-Support GmbH Germany (Karlsbad-Ittersbach)
- Hytech BV (Raamdonksveer, NL)
- Khrunichev Space Center, Medical Equipment Division (Moskau, RUS)

Ferner wurde der Bundesverband Medizintechnologie (BVMed) als Dachverband der deutschen Medizinproduktehersteller angeschrieben.

### **4.2.3 Identifizierung relevanter Studien**

Die durch die Suche identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die mindestens einer von beiden Reviewern als potenziell relevant erachtete, wurden als Volltexte beschafft.

Die Überprüfung der Volltexte auf Relevanz erfolgte wiederum durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

#### **4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien**

Anfragen bei Studienautoren erfolgten nicht, da sich hierzu keine Notwendigkeit ergab.

#### **4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

### **4.3 Informationsbewertung**

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

Die Bewertung erfolgte in drei Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

#### **Datenextraktion**

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (allocation concealment)
- Verblindung
- Fallzahlplanung

- Definition und Umsetzung der Intention-to-Treat(ITT)-Analyse
- Beschreibung der Studienabbrecher

### **Bewertung der Studien- und Publikationsqualität**

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines vier Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

## **4.4 Informationssynthese und -analyse**

### **4.4.1 Charakterisierung der Studien**

Soweit möglich, wurden für alle eingeschlossenen Studien wichtige Charakteristika erfasst und dargestellt. Dies bezog sich auf Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht), auf die Art und Dauer der hyperbaren Sauerstofftherapie, die Art der Vergleichstherapie und die Definition und Erfassung der Zielgrößen.

Die Studienpopulationen in den einzelnen Studien sowie die Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien wurden deskriptiv verglichen. Unterschiede bezüglich der Studienpopulationen oder Behandlungsgruppen wurden im Bericht beschrieben.

#### **4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Informationen sollten einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen werden. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen sollte darüber hinaus in jedem Fall erfolgen.

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

#### **4.4.3 Sensitivitätsanalyse**

Sensitivitätsanalysen waren insbesondere geplant für

- die biometrische Qualitätsbewertung anhand der in Abschnitt 4.3 vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

#### **4.4.4 Subgruppenanalyse**

Subgruppenanalysen waren – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Schweregrad (z. B. gemäß Ficat-Stadium bei Studienbeginn)
- Therapiesamtdauer und -frequenz
- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen
- Ätiologie der Erkrankung (mit versus ohne Vorliegen alkoholtoxischer Risikofaktoren)

Falls bei einer durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet worden wäre, wäre eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll gewesen.

## **4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan**

### **4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts**

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts zeigte sich, dass die Zahl der Literaturdatenbanktreffer und der potenziell relevanten Studien relativ gering war, sodass der Vorgang der Literatursauswahl noch transparenter dargestellt werden konnte. Hierzu wurden zusätzlich zur geplanten Methodik für alle Treffer aus den Literaturdatenbanken (Titel, ggf. mit Abstract) die Gründe dokumentiert, aus denen ein Treffer sicher nicht berichtsrelevant war. Diese Bewertung wurde durch eine Person vorgenommen. Eine Liste der im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossenen Studien mit den entsprechenden Ausschlussgründen befindet sich in Anhang B.2.

Ansonsten ergaben sich keine Änderungen oder weitere Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik.

### **4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts**

Auch nach Veröffentlichung des Vorberichts ergaben sich, auch durch die eingegangenen Stellungnahmen, keine Änderungen oder Ergänzungen gegenüber der ursprünglich geplanten Methodik.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche**

Nach Ausschluss von 509 Duplikaten ergaben sich aus den Literaturrecherchen insgesamt 335 Treffer (Abb. 1). Von diesen wurden 258 Zitate von beiden Gutachtern übereinstimmend bereits aufgrund des Abstracts bzw. Titels als nicht relevant eingestuft (siehe Anhang B.2).

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 77 potenziell relevante Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Hierunter wurden 10 systematische Übersichtsarbeiten identifiziert (Anhang C), deren Literaturverzeichnisse nach weiteren Primärpublikationen durchsucht wurden. Hieraus ergaben sich Hinweise auf weitere 4 primär nicht gefundene Publikationen. Damit wurden insgesamt 71 Publikationen im Volltext bewertet. Von diesen wurden 64 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Die Zitate der 64 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.1.

Es wurden 2 noch nicht abgeschlossene randomisierte Studien identifiziert. Nach Kontakt mit den Studienleitern in Belgien (siehe hierzu Abschnitt 5.1.2) und Neuseeland (siehe hierzu Abschnitt 5.1.3) zeigte sich jedoch, dass diese Studien frühzeitig abgebrochen oder gar nicht begonnen worden waren, sodass diese Studien keine Relevanz für den vorliegenden Bericht haben konnten.

Nur 7 Primärpublikationen wurden von beiden Gutachtern übereinstimmend als relevant bewertet.

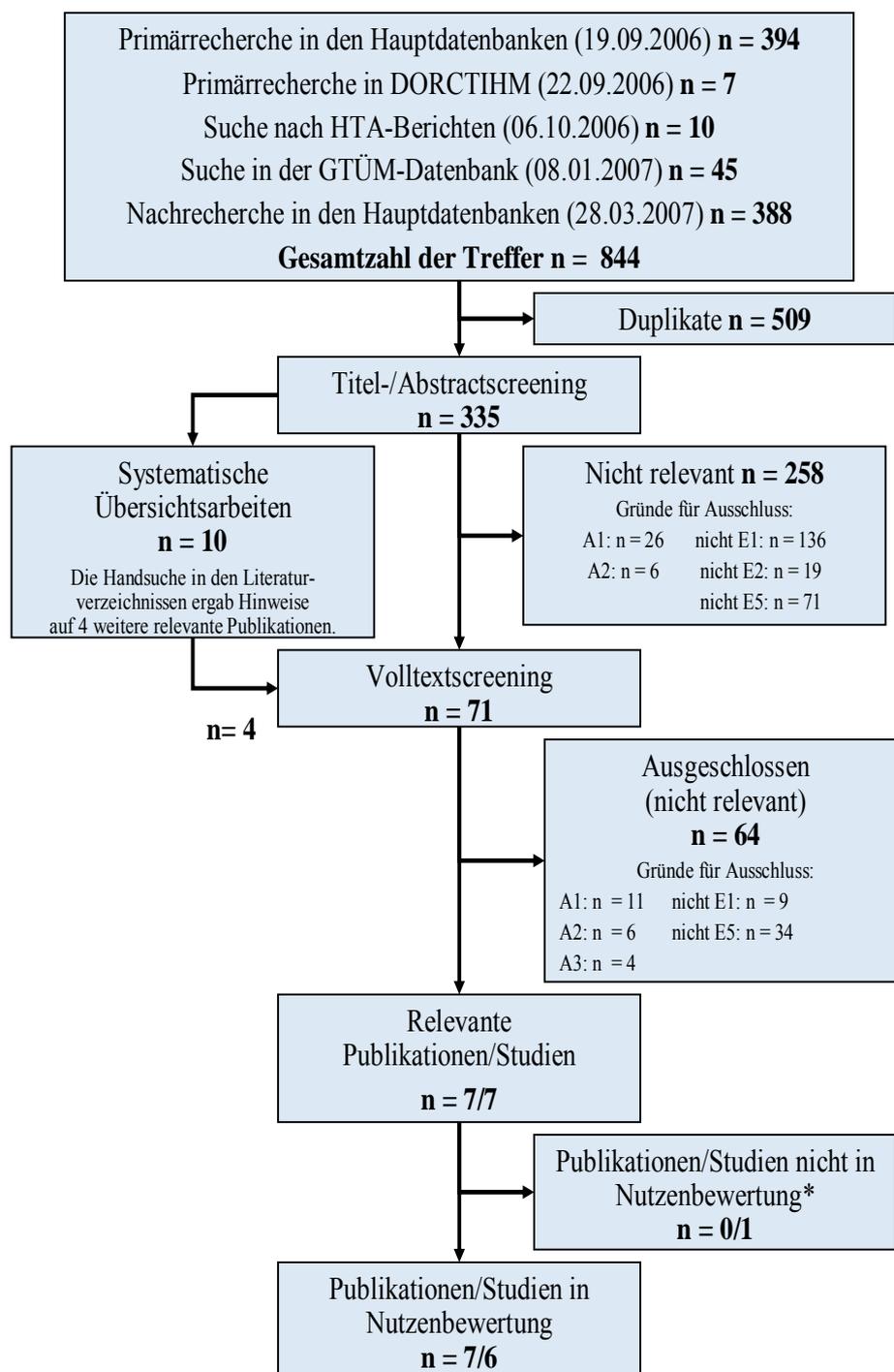


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung. Die Datenbanken MEDLINE, EMBASE, CINAHL, BIOSIS und Cochrane sind als „Hauptdatenbanken“ zusammengefasst dargestellt.

\* Daten dieser Studie wegen schwerer methodischer Mängel nicht interpretierbar.

### **5.1.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und anderen Quellen via Internet**

Auf der Internetseite des Oxynet (<http://www.oxynet.org/ProtocolsIndex.htm>) fand sich eine Studienskizze zu einer randomisierten multizentrischen Studie mit dem Titel „HBO in the acute treatment of thermal burn wounds“. Auf Nachfrage erklärte der belgische Studienleiter, Dr. Peter Germonpré, am 18. November 2006, dass die Studie noch nicht begonnen worden sei, weil die Auswahl geeigneter Zentren sehr schwierig sei.

Aus den übrigen Suchen ergaben sich keine weiteren Hinweise auf nicht publizierte Studien.

### **5.1.3 Anfrage an Autoren, Fachgesellschaften und Zertifizierungsbehörden**

Einer der Autoren des Cochrane-Reviews „Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns“, Dr. Jason Wasiak (Alfred Hospital, Melbourne, Australien), erklärte auf eine Anfrage vom 27.02.2007 per E-Mail, dass seine Gruppe derzeit außer den bereits im Cochrane Review enthaltenen keine weiteren Studien identifiziert habe, die für das Thema relevant seien.

In einer Anfrage per Post und E-Mail wurde Prof. Desmond F. Gorman (Universität Auckland, Neuseeland) gebeten, Angaben zum weiteren Verlauf der Williamson-Studie [51] zu machen. Parallel wurde auch Dr. Wasiak gebeten, mit Prof. Gorman Kontakt aufzunehmen. Prof. Gorman erklärte dann im März 2007 per E-Mail gegenüber Dr. Wasiak, dass die Studie abgebrochen und nicht weiter publiziert worden sei. Als Grund für den Studienabbruch gab er an, dass es zu schwierig gewesen sei, von den Patienten eine Einwilligung zur Studie zu erhalten. Es konnten nur 11 Patienten eingeschlossen und somit keine validen Ergebnisse publiziert werden.

Der Kontakt mit dem Leiter der geplanten Studie aus Belgien ist bereits in Abschnitt 5.1.2 dargestellt. Weitere Anfragen an Autoren erschienen nicht notwendig oder sinnvoll und erfolgten daher nicht.

### **5.1.4 Anfrage an Hersteller**

Bis zum 03.09.2007 lagen keine Antworten auf die Anfragen bei Herstellern vor.

### **5.1.5 Informationen aus der Anhörung**

Aus den eingegangenen Stellungnahmen ergaben sich keine zusätzlichen Informationen.

### **5.1.6 Resultierender Studienpool**

Über die Literatursuchen fanden sich insgesamt 7 Publikationen, die 7 Studien beschrieben. Bei diesen Studien handelte es sich um 6 nicht randomisierte kontrollierte Studien und 1 randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 3: Liste der identifizierten Studien (7 Publikationen; 7 Studien)

Studie	Zugeordnete Volltextpublikation	Ref.	Design	In Bewertung eingeschlossen
Brannen 1997 <sup>(a)</sup>	Brannen AL, et al. Am Surg 1997; 63: 205-208.	[52]	CCT	Ja
Cianci 1989/1990	Cianci P, et al. J Burn Care Rehabil 1989; 10: 432-435 Cianci P, et al. J Burn Care Rehabil 1990; 11: 140-143.	[53,54]	CCT	Ja
Hart 1974 #1 <sup>(b)</sup>	Hart GB, et al. Surg Gynecol Obstet 1974; 139: 693-696.	[55]	RCT	Ja
Hart 1974 #2 <sup>(b)</sup>	Hart GB, et al. Surg Gynecol Obstet 1974; 139: 693-696.	[55]	CCT	Nein
Niu 1987	Niu AKC, et al. J Hyperbar Med 1987; 2: 75-85.	[56]	CCT	Ja
Waisbren 1982	Waisbren BA, et al. Burns Incl Therm Inj. 1982; 8: 176-179	[40]	CCT	Ja
Xu 1999	Xu N, et al. Chin J Plast Surg Burns 1999; 15: 220-223.	[57]	CCT <sup>(c)</sup>	Ja
<p>a: Obwohl diese Studie von den Autoren als RCT beschrieben wurde, handelt es sich hierbei um eine CCT. Eine Begründung für diese Einstufung wird unter 5.2.2 gegeben.</p> <p>b: Hierbei handelt es sich um 2 unabhängige Studien, die in 1 Publikation beschrieben wurden.</p> <p>c: Pseudorandomisiertes Design.</p>				

In der Publikation von Hart 1974 wurde neben einer RCT auch ein nicht randomisierter Vergleich dargestellt, der sich auf 138 versus 53 Patienten (hyperbare Sauerstofftherapie und Kontrollgruppe) bezog. Die Ergebnisse wurden jedoch nur für „Risikopatienten“ berichtet, wobei die Gruppengrößen dann mit „71 bis 88“ versus „28 bis 33“ Patienten angegeben wurden und somit unklar waren. Schließlich wurde ein Mortalitätsunterschied von „21 bis 30 %“ zugunsten der hyperbaren Sauerstofftherapie genannt. Aufgrund dieser eklatanten Unschärfe der Ergebnisse, der völlig fehlenden Beschreibung der Patientengruppe und der unklaren Auswahl der beiden Gruppen konnten diese Daten keinen Eingang in den hier vorliegenden Bericht finden. Die randomisierte Studie von Hart 1974, über die in der gleichen Publikation berichtet wurde, blieb hiervon unberührt.

Von Cianci fanden sich 2 Publikationen, die sich auf denselben Studienzeitraum beziehen und aus derselben Klinik stammen. In der Publikation von 1989 wurden 20 Patienten (8 versus 12

in Interventions- bzw. Kontrollgruppe) beschrieben, während die Publikation von 1990 über 21 Patienten (10 versus 11) berichtete. Die erste Publikation nannte als Einschlusskriterien eine Verbrennungsschwere von 18 % bis 39 % TBSA und ein Patientenalter zwischen 16 und 47 Jahren. In der zweiten Publikation dienten eine Verbrennungsschwere von 19 % bis 50 % und ein Alter zwischen 14 und 47 Jahren als Einschlusskriterien. Ferner wurde in der Publikation von 1990 ein Matchingverfahren angegeben, was eventuell die Diskrepanzen in den Patientenzahlen miterklären kann. Die Autoren selbst erläuterten nicht, inwieweit sich beide Publikationen überlappen. Für den vorliegenden Bericht wurde primär die Publikation von 1990 berücksichtigt, da diese Arbeit methodisch aufgrund des Matchingverfahrens etwas besser erscheint, aktueller ist und etwas mehr Patienten umfasst.

Daher konnten insgesamt nur 1 randomisierte kontrollierte Studie und 5 nicht randomisierte kontrollierte Studien für die Bewertung berücksichtigt werden.

## 5.2 Charakteristik der in die Bewertung eingeflossenen Studien

### 5.2.1 Studiendesigns und Studienpopulation

Die 6 berichtsrelevanten Studien waren 1 randomisiert-kontrollierte Studie, 1 pseudorandomisiert-kontrollierte Studie und 4 nicht randomisierte Studien mit zeitlich parallelen Vergleichsgruppen. Alle Studien bezogen sich auf akute Verbrennungen. Das Ausmaß der Verbrennungen unterschied sich etwas zwischen den Studien, wobei die Hart-Studie (TBSA zwischen 10 und 50 %) und die Niu-Subgruppenanalyse (TBSA zwischen 35 und 70 %) die Extreme bildeten. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien und den demographischen Angaben war bei den meisten Arbeiten nicht eindeutig ersichtlich, ob auch Kinder in den Studien mitbetrachtet wurden. Lediglich bei Niu wurde klar dargestellt, dass auch Kinder ab 2 Jahren eine hyperbare Sauerstofftherapie erhalten hatten.

Die Gesamtpatientenzahl aller 6 Studien lag mit 1151 zwar relativ hoch, jedoch stammten 875 aus der methodisch schlechtesten Studie (Niu 1987), die sich in ihrer Hauptanalyse auf eine Subgruppe von 286 Patienten beschränkte. Die einzige randomisierte Studie war mit nur 16 Patienten sehr klein. In keiner der Studien wurde die notwendige Anzahl der Patienten im Sinne einer statistischen Fallzahlplanung vor Studienbeginn berechnet.

Zur Vergleichbarkeit der Gruppen bei Studienbeginn machten alle 6 Studien Angaben hinsichtlich Alter und Verbrennungsschwere (TBSA). Bei Brannen war die Kontrollgruppe 3 bis 4 Jahre älter als die Behandlungsgruppe, allerdings konnten keine Variabilitätsangaben ermittelt werden. In den übrigen 5 Studien gab es bei diesen beiden wichtigen Merkmalen keine Hinweise auf Gruppenunterschiede. Weitere Detailangaben zur Verbrennungsschwere lagen in den Studien von Brannen, Cianci, Waisbren und Xu vor. Teilweise erfassten die Studien auch, inwieweit die allgemeine Behandlung (Flüssigkeitstherapie, Escharektomie, Wundpflege etc.) in der Prüf- und Kontrollgruppe ähnlich war.

Die hyperbare Sauerstofftherapie erfolgte in den Studien in ähnlicher Weise und Intensität. Der in den Studien angewandte Druck lag zwischen 1,0 und 2,5 ata, die Therapiedauer zwischen 90 und 120 Minuten und die Anzahl der täglichen Therapien initial zwischen 2 und 3. Eine Ausnahme bei der Therapiedauer und der Anzahl der täglichen Therapien fand sich nur für die Subgruppe der Kinder in der Niu-Studie, bei der die Dauer auf 60 Minuten und die Anzahl der Therapien auf 1 bis 2 pro Tag festgesetzt wurde. Fast alle Studien legten gleichermaßen Wert darauf, dass nur akut Brandverletzte in die Analyse eingingen. Lediglich die Dauer der Therapie unterschied sich und lag zwischen 5 Tagen (Brannen) und 35 Tagen (Xu); bei Cianci, Niu und Waisbren wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht. Damit war auch die Anzahl der je Patient durchgeführten Therapiesitzungen zwischen den Studien unterschiedlich, ohne dass hierzu aber genaue Angaben vorlagen. Nur für die Studie von Xu lässt sich die genaue Anzahl von Therapiesitzungen bestimmen. Jedoch lässt sich relativ sicher ausschließen, dass in den anderen 5 Studien die Gesamtanzahl der Therapien pro Patient unter 10 lag.

Die zusätzliche Gabe von Alpha-Tokopherol, einer der Formen von Vitamin E, erschwert die Interpretation der Cianci-Studie deutlich, da sich die membranstabilisierenden Wirkungen der Tokopherole positiv auf den Verlauf der Verbrennungswunden auswirken könnten. In der Kontrollgruppe erfolgte keine Gabe von Tokopherolen [58].

Bei der Festlegung der Zielkriterien wurde nur in 1 Studie (Brannen 1997) eine primäre Zielgröße definiert. Insgesamt bezog sich die Mehrzahl der Studien auf einfach erhebbare, kurzfristig messbare Zielkriterien, insbesondere auf die Mortalität, operative Eingriffe im Bereich der Wunde und die Krankenhausaufenthaltsdauer. Der Schwerpunkt der Xu-Studie lag fast ausschließlich in der Analyse biochemischer Parameter (Fibronektin und des löslichen Interleukin-2-Rezeptors). Cianci führte eine Analyse der Kosten der Krankenhausbehandlung durch, die auf inflationskorrigierten Krankenhausrechnungen basierte. Offenbar erfolgte in keiner der Studien eine systematische Nachbeobachtung der Patienten, sodass keine über den Krankenhausaufenthalt hinausgehenden Ergebnisse berichtet wurden.

Da nur eine kleine randomisierte Studie identifiziert wurde, werden die Charakteristika und die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien weitestgehend zusammen dargestellt.

Tabelle 4: Charakteristika der Studien

Studie	Design	Beobachtungs- dauer	Zahl der Patienten bei Studien- beginn <sup>(a)</sup>	Land/Setting	Relevante Zielkriterien <sup>(b)</sup>
Brannen 1997	Parallel Prospektiv Monozentrisch	Keine Angabe	125 Patienten: HBO: 62 Patienten <sup>(c)</sup> Kontrolle: 63 Patienten <sup>(c)</sup>	USA Stationär	<b>Krankenhausaufenthaltsdauer</b> Operative Eingriffe im Bereich der Wunde Mortalität
Cianci 1990	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	Keine Angabe	21 Patienten: <sup>(d)</sup> HBO: 10 Patienten Kontrolle: 11 Patienten	USA Stationär	Operative Eingriffe im Bereich der Wunde Krankenhausaufenthaltsdauer Kosten des Krankenhausaufenthalts
<b>Hart 1974*</b>	Parallel Prospektiv Randomisiert Monozentrisch	Keine Angabe	16 Patienten: HBO: 8 Patienten Kontrolle: 8 Patienten	USA Stationär	Zeit bis zum kompletten Wundverschluss Operative Eingriffe im Bereich der Wunde Rate erfolgreich angewachsener Spalthauttransplantate Therapiebezogene Komplikationen Sepsis Mortalität
Niu 1987	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	Keine Angabe	875 Patienten (286 in Subgruppe <sup>(e)</sup> ): HBO: 266 Patienten (117) Kontrolle: 609 Patienten (169)	Taiwan Stationär	Mortalität Krankenhausaufenthaltsdauer Therapiebezogene Komplikationen
Waisbren 1982	Parallel Retrospektiv Monozentrisch	Keine Angabe	72 Patienten: HBO: 36 Patienten Kontrolle: 36 Patienten	USA Stationär	Operative Eingriffe im Bereich der Wunde Therapiebezogene Komplikationen Sepsis Mortalität

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Charakteristika der Studien

<b>Studie</b>	<b>Design</b>	<b>Beobachtungs- dauer</b>	<b>Zahl der Patienten bei Studien- beginn<sup>(a)</sup></b>	<b>Land/Setting</b>	<b>Relevante Zielkriterien<sup>(b)</sup></b>
Xu 1999	Parallel Prospektiv, pseu- dorandomisiert Monozentrisch	Bis 35 Tage	42 Patienten: HBO: 25 Patienten Kontrolle: 17 Patienten	China Stationär	Sepsis
<p>* Randomisiert-kontrollierte Studie.</p> <p>a: Anzahl der primär in die Studie eingeschlossenen Patienten.</p> <p>b: Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 (falls als „primär“ deklariert: Fettdruck).</p> <p>c: Diskrepanzen bei den Angaben der Gruppengröße; im Text werden für die HBO-Gruppe 63 und für die Kontrollgruppe 62 Patienten genannt.</p> <p>d: Diskrepanzen zur Publikation von Cianci et al. 1989; hier wurden 8 Patienten in die HBO- und 12 Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen.</p> <p>e: Subgruppe der Patienten mit einem Alter zwischen 15 und 45 Jahren und einer TBSA zwischen 35 und 70 %.</p>					

Tabelle 5: Beschreibung der Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien	Alter in Jahren <sup>(a)</sup>	Geschlechtsverteilung Männer (%)	Verbrennungsschwere (TBSA in %) <sup>(a)</sup>
Brannen 1997	Akute Verbrennungen (≤ 24 Stunden alt)	-	HBO: 31,2 <sup>(b)</sup> Kontrolle: 34,6 <sup>(b)</sup>	HBO: 50 (81 %) Kontrolle: 44 (70 %)	HBO: 25,0 <sup>(b)</sup> Kontrolle: 24,5 <sup>(b)</sup>
Cianci 1990	TBSA zwischen 19 % und 50 %	-	HBO: 28 (9,0) Kontrolle: 29 (8,3)	Keine Angaben	HBO: 28,2 (10,9) Kontrolle: 31,7 (10,9)
<b>Hart 1974*</b>	Akute Verbrennungen (≤ 24 Stunden alt) TBSA zwischen 10 % und 50 %	Unbehandelte Neoplasie Pneumothorax Klaustrophobie	HBO: 21,6 Kontrolle: 21,3	Gesamt: 14 (88 %) <sup>(c)</sup>	Bei jeweils 2 Patienten je Gruppe lag die prozentuale TBSA im Bereich 10 bis < 20, 20 bis < 30, 30 bis < 40, und 40 bis < 50.
Niu 1987	Keine Angaben	Virale Infektionen Pneumothorax Klaustrophobie Schwere otolaryngologische Krankheit Kreislaufinstabile Sepsis	HBO: 27 (Bereich 2 bis 82) Kontrolle: 26 (Bereich 7 Monate bis 80 Jahre)	Keine Angaben	HBO: 34 (Bereich 7 bis 90) Kontrolle: 36 (Bereich 5 bis 85)
Waisbren 1982	Keine Angaben	-	HBO: 35,2 (15,0) Kontrolle: 35,6 (14,8)	Keine Angaben	HBO: 54,8 (16,4) Kontrolle: 54,4 (16,0)
Xu 1999	Akute Verbrennungen (≤ 24 Stunden alt) TBSA > 30 % oder drittgradige Verbrennungen > 10 %	-	HBO: 33,2 (15,5) Kontrolle: 31,5 (14,7)	HBO: 17 (68 %) Kontrolle: 14 (82 %)	HBO: 55,8 (18,1) Kontrolle: 53,4 (16,2)
* Randomisiert-kontrollierte Studie.					
a: Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen in Klammern, sofern nicht anders bezeichnet.					
b: Selbst berechnet aus den in der Publikation angegebenen Daten. Keine Variabilitätsangaben aus der Publikation ableitbar.					
c: Keine Aufspaltung in die Therapiegruppen angegeben.					

Tabelle 6: Beschreibung der Therapien in den Studien

<b>Studie</b>	<b>Prüfgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
Brannen 1997	<p>Beginn mit der ersten HBO binnen 24 Stunden nach Verbrennung</p> <p>Keine Angaben zur Druckkammer</p> <p>Druck 2 ata über 90 Minuten</p> <p>Behandlung 2-mal täglich</p> <p>Minimal 10 Behandlungen, maximal so viele Behandlungen wie TBSA in Prozent</p>	Keine spezielle Therapie zusätzlich zur konventionellen Behandlung
Cianci 1990	<p>Keine Angaben zum Zeitintervall zwischen Verbrennung und Therapiebeginn</p> <p>Einzelplatzdruckkammer</p> <p>Druck 2 ata über 90 Minuten</p> <p>Behandlung 2-mal täglich</p> <p>Zusätzliche Gabe von Alpha-Tokopherol (400 IU vor jeder Therapiesitzung) zur Krampfanfallprophylaxe</p> <p>Behandlungsdauer unklar</p>	Keine spezielle Therapie zusätzlich zur konventionellen Behandlung
<b>Hart 1974*</b>	<p>Beginn mit der ersten HBO binnen 24 Stunden nach Verbrennung</p> <p>Einzelplatzdruckkammer</p> <p>Druck 2 ata über 90 Minuten</p> <p>Behandlung am ersten Tag 3-mal täglich, danach 2-mal täglich</p> <p>Behandlungsende nach erfolgter Wundheilung</p>	Placebotherapie zusätzlich zur konventionellen Behandlung; Druckkammerbehandlung wie in Prüfgruppe, jedoch mit Raumluft und mit reduziertem Druck (0,34 ata <sup>(a)</sup> jeweils nur bei Beginn und Ende einer Therapiesitzung)
Niu 1987	<p>Beginn mit der ersten HBO binnen 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme</p> <p>Mehrplatzdruckkammer in Iglu-Form (Innenraum 340 Kubikfuß). Nach Stabilisierung des klinischen Zustandes der Patienten wurde die Behandlung in einer Einzelplatzkammer fortgeführt</p> <p>Druck 2,5 ata über 90 bis 120 Minuten (Erwachsene) oder 2 ata über 60 Minuten (Kinder)</p> <p>Behandlung am ersten Tag 2- bis 3-mal täglich, danach 1- bis 2-mal täglich (Erwachsene) oder insgesamt 1- bis 2-mal täglich (Kinder)</p> <p>Behandlungsdauer unklar</p>	Keine spezielle Therapie zusätzlich zur konventionellen Behandlung

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Beschreibung der Therapien in den Studien

<b>Studie</b>	<b>Prüfgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
Waisbren 1982	Keine Angaben zur HBO, sondern nur allgemeiner Hinweis, die Therapie sei in gleicher Weise erfolgt wie in der Hart-Studie von 1974 (in Zeile 4 dieser Tabelle)	Keine spezielle Therapie zusätzlich zur konventionellen Behandlung
Xu 1999	Beginn mit der ersten HBO binnen 24 Stunden nach Verbrennung Druckkammer mit 2 Plätzen Druck 1,5 ata (Tag 0 bis 3) oder 1,0 ata (Tag 4 bis 35) über 120 Minuten Behandlung initial 2-mal täglich (Tag 0 bis 3), danach 1-mal täglich Behandlungsende nach 35 Tagen	Keine spezielle Therapie zusätzlich zur konventionellen Behandlung
* Randomisiert-kontrollierte Studie. a: Ein Druck von 0,34 ata entspricht 5 Pfund je Quadratinch, so wie in der Studie angegeben.		

### 5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Eine Randomisierung wies nur 1 der Studien (Hart 1974) auf, wobei jedoch die technische Durchführung der Zuordnung lediglich als „envelope method“ charakterisiert wurde. Zwar kann durch Briefumschläge eine adäquate Randomisation erreicht werden, es müsste dazu aber explizit auf fortlaufend nummerierte, nicht durchscheinende, versiegelte Umschläge verwiesen werden. Ferner erfolgte die Randomisierung hier stratifiziert in 4 Gruppen je nach TBSA.

Bei der Studie Brannen 1997, die sich im Titel der Publikation als „randomized prospective trial“ bezeichnete, handelte es sich lediglich um eine prospektive Studie mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe. Die Autoren beschrieben eindeutig, dass im Rahmen der Studie die Verfügbarkeit der Druckkammer darüber entschied, ob ein akut brandverletzter Patient eine hyperbare Sauerstofftherapie erhielt oder nicht. Da die Verfügbarkeit der Druckkammer nicht notwendigerweise vom Zufall, sondern eventuell z. B. auch von der Tageszeit oder dem Wochentag abhing, konnte für diese Studie weder eine Randomisation noch eine Pseudorandomisation angenommen werden. Gegen eine formale Randomisation sprach auch die Angabe der Autoren, die „Randomisation“ habe jeweils für Patientenpaare mit gleichen Prognosemerkmalen stattgefunden.

Die Studie Xu 1999 verwendete ein pseudorandomisiertes Design, wobei die Krankenhausaufnahmenummer (gerade oder ungerade) über die Gruppenzuordnung entschied. In der Studie Niu 1987 erfolgte die Gruppenzuordnung je nach behandelndem Arzt, wobei einige Ärzte die hyperbare Sauerstofftherapie offenbar prinzipiell bei jedem Patienten einsetzten, während andere dies nicht taten. Es gab jedoch auch Patienten, bei denen die hyperbare Sauerstofftherapie nicht kontinuierlich oder vollständig erfolgte. Diese Fälle wurden aus der Analyse herausgenommen, was dem ITT-Prinzip widerspricht.

2 Studien, Cianci und Waisbren, verwendeten ein Matched-pair-Design. Die Zuordnung der Patienten erfolgte hierbei durch einen Untersucher, der bezüglich der klinischen Ergebnisse verblindet war. In der Waisbren-Studie wurde ein Matching nach Alter und verbrannter Körperoberfläche (TBSA) angegeben. In der Cianci-Studie wurde zusätzlich die Fläche tiefer Verbrennungen berücksichtigt. Allerdings wurden in keiner der beiden Publikationen Wertebereiche angegeben, über die eine hinreichende Ähnlichkeit zweier Patienten in den Matching-Variablen definiert wurde. Trotz des Matchings kam Waisbren zu dem Schluss, dass sich die Ergebnisse seiner Studie nicht auf die hyperbare Sauerstofftherapie zurückführen ließen, sondern dass ein Selektionsbias vorlag.

Wie unter 5.1.6 beschrieben, lagen bei der Studie von Cianci 2 Publikationen vor, die hinsichtlich der Patientenzahlen Diskrepanzen aufwiesen. Aufgrund der mangelnden methodischen Beschreibung in der Publikation von 1989 wird in dem vorliegenden Bericht primär die Studie Cianci 1990 beschrieben.

In den Analysen von Brannen, Cianci, Waisbren und Xu wurden keine Therapieabbrüche beschrieben, sodass man davon ausgehen darf, dass das ITT-Prinzip nicht verletzt wurde. Lediglich bei Hart war jedoch aufgrund der Patientenzahlen klar nachvollziehbar, dass alle randomisierten Patienten auch in der Analyse der Ergebnisse berücksichtigt wurden.

Eine Verblindung wurde in der Studie von Hart 1974 angegeben, wohingegen die übrigen Studien unverblindet waren, auch wenn Cianci und Waisbren verblindete Matchingverfahren angaben. Bei Hart 1974 führte das Druckkammerpersonal offenbar die Randomisation durch und teilte weder den Patienten noch dem übrigen Krankenhauspersonal mit, ob der Patient in der Druckkammer Sauerstoff oder nur normale Luft atmete. Zwar unterschieden sich die Drücke mit 2 versus 0,34 ata zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe; da aber die Patienten wohl in der Mehrzahl nicht wussten, welcher Druck üblich ist, könnte die Verblindung gewährleistet gewesen sein. Theoretisch besteht aber die Möglichkeit, dass sich bei einer Therapie, die über mehrere Tage oder Wochen andauerte, die Patienten untereinander oder mit dem Druckkammerpersonal über die Art der Therapie austauschen konnten.

Die statistische Auswertung erfolgte in 4 der 6 Studien (Cianci, Niu, Waisbren und Xu) über einfache univariate Gruppenvergleiche. Bei Hart wurde eine bivariate Varianzanalyse durchgeführt, bei Brannen eine multiple lineare Regression. In der Studie von Niu erfolgte neben der Gesamtanalyse von insgesamt 875 Patienten eine Subgruppenanalyse von 286 speziell ausgewählten Patienten (Alter 15 bis 45 Jahre, TBSA 35 bis 70 %). Warum und wann die Notwendigkeit der Subgruppenanalyse gesehen wurde, ist unklar, zumal in der Gesamtanalyse die Prüf- oder Kontrollgruppe keine erkennbaren Unterschiede hinsichtlich Alter und Verbrennungsschwere aufwies. Auffällig ist, dass in der Prüfgruppe 117 von 266 Patienten (44 %) für die Subgruppenanalyse geeignet waren, während nur 169 der 609 Kontrollpatienten (28 %) in die Subgruppenanalyse eingingen. Dieser Unterschied könnte dadurch erklärt werden, dass im Rahmen der Studie die hyperbare Sauerstofftherapie insgesamt seltener bei Patienten mit relativ guter und auch seltener bei Patienten mit relativ schlechter Prognose eingesetzt wurde. Insgesamt mussten die Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit großer Zurückhaltung bewertet werden.

Die Waisbren-Publikation enthielt keine Beschreibung der verwendeten statistischen Methoden. Da mehrere der analysierten Variablen offenbar keine Normalverteilung aufwiesen, besteht die Gefahr, dass zur Analyse inadäquate Tests (z. B. studentischer t-Test) verwendet wurden. Ferner wird das Symbol „±“ verwendet, ohne definiert zu werden. Im Folgenden wurde davon ausgegangen, dass hiermit Standardabweichungen gekennzeichnet wurden.

Im Gesamtvergleich fielen damit die Studien von Cianci, Niu und Waisbren in der Qualität gegenüber den beiden anderen nicht randomisierten Studien von Xu und Brannen nochmals

deutlich ab. Bis auf die Studien von Xu und Brannen musste die Qualität der Studien mit „grobe Mängel“ bewertet werden.

Tabelle 7: Studien- bzw. Publikationsqualität der randomisierten Studie

Studie	Randomisierung/ verdeckte Gruppeneinteilung	Verblindung			Fallzahl- planung	Intention-to- treat	Studien- abbrecher <sup>(b)</sup>	Biometrische Qualität
		Patient	Behandler	Auswerter <sup>(a)</sup>				
Hart 1974	Unklar <sup>(c)</sup>	Ja	(Nein) <sup>(d)</sup>	Ja	Nein	Ja	Nein	Grobe Mängel
<p>a: Bei mindestens 1 Zielkriterium.</p> <p>b: Hierunter wird jeder Studienabbruch während der Therapie („Withdrawal“ nach Protokollverletzung, „Drop-out“ seitens des Patienten) und nach der Therapie („Lost to follow-up“ bei fehlender Nachuntersuchung) summiert.</p> <p>c: Es wird lediglich eine Stratifizierung nach TBSA beschrieben und eine „envelope method“ genannt.</p> <p>d: Das Druckkammerpersonal war nicht verblindet, das die weitere Behandlung durchführende Personal wahrscheinlich schon.</p>								

Tabelle 8: Studien- bzw. Publikationsqualität der nicht randomisierten Studien

Studie	Vergleichsgruppen streng parallel	Verblindung	Berücksichtigung von Störgrößen	Konsequenter Patienten- einschluss	Intention- to-treat	Studien- abbrecher <sup>(a)</sup>	Biometrische Qualität
Brannen 1997	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Leichte Mängel
Cianci 1990	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Grobe Mängel <sup>(b)</sup>
Niu 1987	Ja	Nein	Nein <sup>(c)</sup>	Unklar	Nein	Unklar	Grobe Mängel
Waisbren 1982	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Grobe Mängel <sup>(d)</sup>
Xu 1999 <sup>(e)</sup>	Ja <sup>(e)</sup>	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Leichte Mängel
<p>a: Hierunter wird jeder Studienabbruch während der Therapie („Withdrawal“ nach Protokollverletzung, „Drop-out“ seitens des Patienten) und nach der Therapie („Lost to follow-up“ bei fehlender Nachuntersuchung) summiert.</p> <p>b: Diese Bewertung erklärt sich primär darüber, dass der Autor in multiplen Publikationen stets neue Patientengruppen für die Analyse herausgriff.</p> <p>c: Es erfolgte hier lediglich eine Beschränkung der Analyse auf eine definierte Subgruppe (TBSA 35–70 %, Alter 15–45 Jahre).</p> <p>d: Diese Bewertung erklärt sich primär darüber, dass in der Studie eine selektive Zuordnung auf die Gruppen zu vermuten ist.</p> <p>e: Pseudorandomisiertes Design.</p>							

### 5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien nach Therapiezielen getrennt dargestellt. Die ursprünglich geplanten Meta-Analysen sowie zusätzliche Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen ließen sich aufgrund der sehr beschränkten Datenlage, des unterschiedlichen Designs und einer in den meisten Fällen unzureichenden Ergebnisdarstellung nicht realisieren.

#### 5.3.1 Mortalität

Zu diesem Therapieziel fanden sich in 4 der 6 Studien Angaben. Auch wenn das Zielkriterium in keiner der Studien näher definiert wurde, so handelt es sich offenbar doch um Angaben zur Krankenhausmortalität jeglicher Ursache.

Insgesamt ließ sich in den Ergebnissen kein wesentlicher Unterschied erkennen, zumal die einzige randomisierte Studie keinen Todesfall enthielt. Die Analyse der Subgruppe von Niu erfolgte, wie oben bereits dargestellt, nicht an einem prospektiv definierten Kollektiv. Daher erlaubten die Ergebnisse keine hinreichend sicheren Schlussfolgerungen.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Mortalität

Studie, Design	HBO	Kontrolle	Gruppenunterschied
Hart 1974, RCT*	0 % (0 von 8)	0 % (0 von 8)	Keine Angabe
Niu 1987, CCT Gesamt:	10,5 % (28 von 266)	13,0 % (79 von 609)	Nur Angabe „p > 0,05“ (p = 0,37) <sup>(a)</sup>
Subgruppe:	6,8 % (8 von 117)	14,8 % (25 von 169)	p = 0,03 (p = 0,04) <sup>(b)</sup>
Brannen 1997, CCT	11,3 % (7 von 62)	11,1 % (7 von 63)	Keine Angabe
Waisbren 1982, CCT	61,1 % (22 von 36)	58,3 % (21 von 36)	Kein signifikanter Unterschied (p > 0,99) <sup>(a)</sup>
* Randomisiert-kontrollierte Studie. a: Eigene Berechnung, Fishers exakter Test. b: Eigene Berechnung, zweiseitiger p-Wert.			

Waisbren erfasste offenbar auch die Zeit bis zum Tod, sah hierin aber keine Unterschiede im Gruppenvergleich. Konkrete Angaben fehlten jedoch.

### 5.3.2 Sepsis und Multiorganversagen

Die Studie von Xu machte Angaben zur Sepsisinzidenz, wobei die Studie zur Definition der Sepsis nicht auf die internationale Konsensusdefinition [59], sondern auf eine verbrennungsspezifische Variante verwies. Das Vorliegen einer Sepsis wurde in der Studie angenommen, wenn die Körpertemperatur über 39 oder unter 35 °C lag, das Bewusstsein des Patienten eingeschränkt war und eine Wundinfektion mit über 10<sup>5</sup> Organismen je Gramm Biopsiegewebe nachwiesen wurde.

Tabelle 10: Angaben zum Auftreten von Sepsis in der Xu-Studie

Anzahl der Patienten mit Sepsis (%)	Tag							
	1	3	5	7	14	21	28	35
Prüfgruppe (n = 25)	0	0	0	0	0	2 (8,0 %)	2 (8,0 %)	0
Kontrollgruppe (n = 17)	0	0	0	0	5 (29,4 %)	2 (11,7 %)	2 (11,7 %)	0

In der Studie wurde die Sepsishäufigkeit tageweise aufgetabelliert (Tabelle 10). Hierbei blieb aber unklar, ob nur neue Fälle von Sepsis gezählt wurden (Inzidenz) oder ob alle am betreffenden Tag vorhandenen Fälle von Sepsis gewertet wurden (Prävalenz). Da die Autoren allerdings selbst von Inzidenzdaten sprachen und eine Signifikanz beschrieben, ergaben sich aufsummiert für die Interventionsgruppe 4 (16 %) und für die Kontrollgruppe 9 (53 %) Fälle von Sepsis.

In der Waisbren-Studie wurde die Inzidenz der Sepsis über den positiven Keimnachweis in einer Blutkultur definiert, was zum Zeitpunkt der Studie so üblich war. Um auszuschließen, dass eventuelle Unterschiede durch die Intensität der Diagnostik bedingt wurden, wurde die Anzahl der je Gruppe angelegten Blutkulturen zusätzlich erfasst. Hier ergaben sich in der Interventionsgruppe 27 und in der Kontrollgruppe 19 Blutkulturen.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Sepsisinzidenz

Studie, Design	HBO	Kontrolle	Gruppenunterschied
Waisbren 1982, CCT	47 % (17 von 36)	6 % (2 von 36)	Keine Angabe (p < 0,001) <sup>(a)</sup>
a: Eigene Berechnung, Fishers exakter Test.			

### 5.3.3 Operative Eingriffe im Bereich der Wunde

Operationen im Bereich der Brandwunden wurden in 4 Studien berichtet. Eine Definition operativer Eingriffe erfolgte aber nicht. Ferner wurde die Zielgröße in den Studien in sehr unterschiedlicher Weise operationalisiert. So erfasste Cianci die Anzahl der durchschnittlich je Patient notwendigen Eingriffe, während Waisbren die durchschnittliche Hautfläche maß, die einer Spalthautdeckung bedurfte. Unklar blieb, ob hierbei nur primäre Spalthautdeckungen einbezogen wurden oder auch Revisionseingriffe nach Nichtanwachsen des primären Transplantates.

In der Studie von Hart wurden lediglich Hautdeckungen beschrieben. Zusätzlich zur Notwendigkeit einer plastischen Deckung berichtete Hart den Erfolg einer solchen Operation. Während alle 3 Deckungen in der Prüfgruppe erfolgreich waren, kam es bei einem der 2 Patienten in der Kontrollgruppe zu einem 90%igen Verlust des Transplantats. Brannen betrachtete die Anzahl der je Patient notwendigen Operationen, nannte aber die Operationshäufigkeiten nicht. Stattdessen erfolgte eine multivariate Analyse, in der allein der Schweregrad der Verbrennungen als Prädiktor für Operationen belegt werden konnte.

Tabelle 12: Ergebnisse zu operativen Eingriffen im Bereich der Wunde

Studie, Design	HBO	Kontrolle	Gruppenunterschied
Hart 1974, RCT	38 % (3 von 8)	25 % (2 von 8)	Keine Angabe
Cianci 1990, CCT	1,7 Operationen (1,3/10) <sup>(a)</sup>	2,8 Operationen (2,2/11) <sup>(a)</sup>	Kein signifikanter Unterschied
Brannen 1997, CCT	Keine Angabe	Keine Angabe	Nur Angabe „not different between the two treatment groups“
Waisbren 1982, CCT	1237 cm <sup>2</sup> gedeckte Haut (1465/36) <sup>(a)</sup>	5035 cm <sup>2</sup> gedeckte Haut (1882/36) <sup>(a)</sup>	Nur Angabe „p ≤ 0,01“
a: Angabe von Mittelwert (Standardabweichung/Fallzahl).			

Neben diesen 4 Studien fand sich bei Niu eine Bemerkung, dass sich durch die hyperbare Sauerstofftherapie die Escharektomie mittels tangentialer Exzision um „bis zu 5 Tage“ hinauszögern lasse, was therapeutisch hilfreich sei. Da jedoch konkrete Angaben fehlten, konnte diese Angabe nicht als berichtsrelevant angesehen werden.

### 5.3.4 Schmerzen im Bereich der Wunde

Keine der eingeschlossenen Studien machte Angaben zum Auftreten oder zur Intensität von Schmerzen.

### 5.3.5 Zeit bis zur vollständigen Abheilung der Wunde

Allein die randomisierte Studie von Hart untersuchte diese Zielgröße, ohne diese jedoch näher zu definieren. Da die Studie verschiedenste Verbrennungsschweren betrachtete, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt, die einerseits den Einfluss der Verbrennungsschwere, andererseits den Einfluss der hyperbaren Sauerstofftherapie auf die Zeit bis zur vollständigen Abheilung der Wunde untersuchte. Für beide Faktoren wurde eine statistische Signifikanz angegeben.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Wundheilungszeit

Studie, Design	HBO MW (SD/Fallzahl) <sup>(a)</sup>	Kontrolle MW (SD/Fallzahl) <sup>(a)</sup>	Gruppenunterschied
Hart 1974, RCT	19,7 Tage (k. A./8)	43,8 Tage (k. A./8)	Nur Angabe „p < 0,005“
a MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.			

### 5.3.6 Krankenhausaufenthalt

In 3 Studien lagen hierzu Ergebnisse vor. Bei Brannen wurde die Liegedauer der Patienten weder für die Gesamtgruppe noch für die Prüf- und Kontrollgruppe in absoluten Zahlen angegeben. Stattdessen erfolgte eine multivariate Analyse, bei der sich die Anzahl der notwendigen Operationen, das Alter, das Ausmaß der Verbrennungen und das Vorliegen eines Inhalationstraumas als relevante Einflussfaktoren nachweisen ließen. Für die hyperbare Sauerstofftherapie war jedoch kein Effekt belegbar. Da die Analyse sich nur auf überlebende Patienten bezog, reduzierte sich die Anzahl der Patienten in der Analyse hier von 125 auf 111.

Niu nannte die Krankenhausverweildauer lediglich für die Subgruppe der Patienten mit einem Alter zwischen 15 und 45 Jahren und einer TBSA zwischen 35 und 70 %. Streumaße wurden nicht angegeben. Da spezielle Angaben hierzu fehlten, musste davon ausgegangen werden, dass die Patienten, die verstarben (7 % bzw. 15 % in der Prüf- und Kontrollgruppe), in gleicher Weise in die Analyse der Krankenhausverweildauer eingingen wie die überlebenden. Diese Unklarheit der Methodik schwächt die Ergebnisvalidität ab, und die Autoren sprechen selbst davon, dass ein Vergleich der Ergebnisse (aus anderen Gründen, z. B. Zuverlegungen) nicht valide sei.

Tabelle 14: Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Studie, Design	HBO MW (SD/Fallzahl) <sup>(a)</sup>	Kontrolle MW (SD/Fallzahl) <sup>(a)</sup>	Gruppenunterschied
Cianci 1990, CCT	28,4 Tage (16,1/10)	43,2 Tage (19,4/11)	p < 0,04
Niu 1987, CCT	47 Tage (k. A./117)	59 Tage (k. A./169)	p > 0,05
Brannen 1997, CCT	Keine Angabe <sup>(b)</sup>	Keine Angabe <sup>(b)</sup>	Nur Angabe: kein signifikanter Einfluss <sup>(c)</sup>
a: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung. b: Nur Angabe, dass insgesamt 111 überlebende Patienten in die Analyse eingingen (55 in der HBO-, 56 in der Kontrollgruppe). c: Änderung der Anpassungsgüte des Regressionsmodells (adjustiertes r <sup>2</sup> ) von 0,756 auf 0,755.			

Bei der Studie von Waisbren fanden sich nur allgemeine Angaben, dass sich die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nicht signifikant unterschied. Da hierzu keine quantitativen Angaben erfolgten, konnte dieses Ergebnis im Rahmen dieses Berichts nicht berücksichtigt werden.

### 5.3.7 Intensivmedizinische Behandlung

Keine der eingeschlossenen Studien machte hierzu konkrete Angaben. In der Waisbren-Arbeit fand sich lediglich der Hinweis, dass sich die Zeit, die die Patienten in Anästhesie verbrachten, nicht zwischen den Gruppen unterschied.

### 5.3.8 Unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen

Die Publikationen von Xu und Brannen enthielten keinerlei Angaben zu Nebenwirkungen.

Niu gab an, dass die hyperbare Sauerstofftherapie bei einem 2-jährigen Kind mit Verbrennungswunden und gleichzeitiger Otitis media eine Trommelfellruptur verursachte. Grundsätzlich wurden jedoch Patienten mit bekannter schwerer Erkrankung an Ohr oder Larynx von der Studie ausgeschlossen.

Hart beschrieb, dass 3 von 8 Patienten in der Prüfgruppe ein Druckgefühl im Bereich der Nasennebenhöhlen bemerkten. Dies wurde mit abschwellenden Nasentropfen behandelt. Bei einem Patienten in der Kontrollgruppe wurde eine transiente Virämie festgestellt.

Cianci erwähnte in der Diskussion seiner Publikation gelegentliche Fälle von Barotraumata der Ohren, die aber durch eine adäquate Instruktion der Patienten, Nasentropfen oder die temporäre Drainage der Paukenhöhle zum Pharynx beherrscht werden konnten. Genaue Häufigkeiten wurden jedoch nicht angegeben.

Die Waisbren-Studie betrachtete die Rate der Patienten, die im Verlauf der stationären Behandlung aufgrund einer Niereninsuffizienz dialysepflichtig wurden. Hier ergab sich ein nichtsignifikanter Nachteil der Interventionsgruppe (7 von 36 Patienten) gegenüber der Kontrollgruppe (2 von 36). Zu diesem Unterschied passten die höheren Blutharnstoffspiegel in der Interventionsgruppe.

### **5.3.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In den eingeschlossenen Studien wurden keine Angaben zur Besserung beziehungsweise zum Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Vermeidung von Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens gemacht.

## **5.4 Zusammenfassung**

Zum Nutzen einer hyperbaren Sauerstofftherapie in der Therapie von Brandwunden ergab die systematische Recherche in bibliografischen Datenbanken 6 publizierte Studien, von denen nur eine randomisiert und auch verblindet war. Die Studien- und die Berichtsqualität mussten bei allen Studien außer der Brannen- und Xu-Studie als qualitativ nicht ausreichend bewertet werden. Die Brannen-Studie wurde von den Autoren als RCT beschrieben, was aber durch die Beschreibung der Methodik in keinster Weise nachvollziehbar war.

Die Studien untersuchten akut brandverletzte Patienten, wobei der mittlere Anteil der verbrannten Körperoberfläche (TBSA) zwischen 25 % und 55 % lag. Die hyperbare Sauerstofftherapie erfolgte – soweit berichtet – in den Studien in vergleichbarer Intensität und Dauer. Die Gesamtpatientenzahl aller 6 Studien liegt in den Hauptanalysen bei 562 Patienten, jedoch enthielt die einzige randomisierte Studie nur 16 Patienten. Die Nachbeobachtungszeit ging in keiner der Studien über die eigentliche stationäre Behandlungsdauer hinaus.

Für das folgende patientenrelevante Therapieziel fand sich ein Hinweis auf einen Vorteil zugunsten der hyperbaren Sauerstofftherapie:

- Verkürzung der Wundheilungszeit; in der randomisierten Studie wurde eine Reduktion der Wundheilungszeit auf weniger als die Hälfte beobachtet. Da die Studie nur 16 Patienten beinhaltete sowie aufgrund von Qualitätsaspekten bezüglich des Designs mit einer hohen Ergebnisunsicherheit behaftet ist und keine der weiteren Studien zur Wundheilung konkrete Angaben machte, muss die Überlegenheit der hyperbaren Sauerstofftherapie in diesem Punkt dennoch als nicht sicher belegt angesehen werden.

Für alle weiteren patientenrelevanten Therapieziele ließen sich entweder in der Mehrzahl der Studien keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen feststellen oder sie wurden in den Studien nicht betrachtet.

## 6 Diskussion

Trotz umfassender Literaturrecherchen und des Einschlusses auch nicht randomisierter Studien konnte die vorliegende systematische Übersicht keine ausreichende Evidenz liefern, die den postulierten klinischen Nutzen einer hyperbaren Sauerstofftherapie bei Patienten mit Verbrennungswunden belegt. Zum einen muss die Qualität der vorhandenen Evidenz als unzureichend bezeichnet werden, da nur eine einzige, kleine randomisierte Studie aus dem Jahre 1974 gefunden werden konnte. Zum anderen muss die Quantität der Gesamtevidenz kritisch gewertet werden, weil die Studien insgesamt nur gut 500 Patienten einschließen konnten. Die Mehrzahl dieser Patienten entfiel wiederum auf die qualitativ schlechteren der 6 Studien. Die Datenlage ist daher insgesamt enttäuschend, auch wenn man bedenkt, dass die hyperbare Sauerstofftherapie bei Brandverletzten in einigen Zentren bereits seit mehreren Jahrzehnten klinisch eingesetzt wird.

Es ist äußerst unwahrscheinlich, dass berichtsrelevante Studien im Rahmen der diversen Literatursuchen nicht gefunden wurden. Insbesondere die Tatsache, dass im Rahmen der hier durchgeführten Literatursuchen eine begonnene Studie gefunden werden konnte, die die Autoren des Cochrane-Reviews zum Thema nicht gefunden hatten, spricht für die Vollständigkeit des Berichts.

Am ehesten lässt sich der Mangel an klinischen Studien durch organisatorische und ethische Probleme erklären [60]. Eine Studie kann nur an einer Klinik durchgeführt werden, die gleichzeitig über ein Verbrennungszentrum und eine Druckkammer verfügt, idealerweise in enger räumlicher Nähe zueinander. Dies schränkt die Zahl möglicher Studienzentren enorm ein, und jede Studie erfordert außerdem eine interdisziplinäre Kooperation zwischen beiden Bereichen. Als Zweites ist die Durchführung klinischer Studien an Patienten mit akuten Verbrennungswunden schwierig, weil viele dieser Patienten nicht einwilligungsfähig sind und somit selbst keine Einverständniserklärung für eine klinische Studie rechtswirksam unterzeichnen können. Dies gilt besonders für Schwer- und Schwerstverbrannte, bei denen eine Effektivität der hyperbaren Sauerstofftherapie in besonderer Weise vermutet wird [56].

Die Existenz zumindest 1 randomisierter Studie zum Thema belegt aber, dass es durchaus möglich ist, ein solches Studiendesign in der Verbrennungsmedizin umzusetzen. Daher wird von verschiedensten Seiten immer wieder gefordert, mehr randomisiert-kontrollierte Studien zur hyperbaren Sauerstofftherapie durchzuführen [61-63]. Insgesamt jedoch war die plastische Chirurgie eher als ein Feld der Medizin bekannt, auf dem große, hochwertige und randomisierte Studiendesigns früher nur selten klinisch umgesetzt wurden [64-66]. Heute haben sich die klinisch-wissenschaftlichen Aktivitäten innerhalb der Fachdisziplin verstärkt [67]. Dies gilt in ganz ähnlicher Weise auch für die Verbrennungsmedizin, wo dann aber noch zusätzliche Probleme bei der Forschung zum akuten Verbrennungstrauma auftreten können [68].

Erwähnenswert ist die Verblindung in der Hart-Studie, auch wenn die Beschreibung der Methodik hierzu spärlich ist. Leider wurden in der Studie kaum Zielkriterien untersucht, bei deren Messung eine verblindete Erhebung besonders hilfreich gewesen wäre. Da auch mehrere der anderen Studien solch klinisch beeinflussbaren Zielgrößen wie die Krankenhausaufenthaltsdauer untersuchten, muss für diese unverblindeten Studien im Gegenzug eine deutlich geringere Validität angenommen werden. Es ist bekannt, dass gerade die Krankenhausaufenthaltsdauer sehr störanfällig sein kann, weil sie durch zahlreiche Variablen aus dem sozialen Umfeld des Patienten oder des Gesundheitssystems beeinflusst wird [69,70]. In der Niu-Studie beobachteten die Autoren solche Einflüsse und bezeichneten daraufhin ihre Ergebnisse selbst als nicht ausreichend reliabel.

Auch wenn nicht randomisierte, zeitlich parallel kontrollierte Studien eine deutlich größere Ergebnisunsicherheit bedingen, war der vorliegende Bericht diesen Studiendesigns gegenüber prinzipiell offen. Jedoch ließen sich auch hierdurch nur 5 weitere Studien finden. Vor allem aufgrund der unzureichenden Patientencharakterisierung muss die größte dieser Studien (Niu 1987) sehr kritisch betrachtet werden. Zudem ist ein besonderer Mangel dieser Studie, dass von 400 HBO-Patienten die nicht protokollgerecht Behandelten (134, 33,5 %) von vorneherein ausgeschlossen wurden. Obwohl die Studie von Xu dagegen als besser zu bewerten ist, hebt sich vor allem die Studie von Brannen mit nur leichten Mängeln als qualitativ beste Studie dieses Studiendesigns ab. Bei der Xu-Studie kann die Pseudorandomisation positiv hervorgehoben werden, obwohl sie einer echten Randomisation unterlegen ist [71].

Eine weitere wesentliche Einschränkung aller Studien besteht in der unzureichenden Berücksichtigung patientenrelevanter Zielkriterien. So betrachteten Hart et al. den Volumenbedarf, und Xu et al. untersuchten Entzündungsparameter, während in keiner der Studien Schmerzen, Narbenbildung oder Lebensqualität analysiert wurden. Auch machten nur 3 der 5 nicht randomisierten Studien Angaben zum möglichen Auftreten von Therapienebenwirkungen. Ein Fehlen von Angaben kann nicht notwendigerweise als Anhaltspunkt dafür gewertet werden, dass in diesen Studien keine Komplikationen aufgetreten sind. Auch in der Niu-Studie, in der eine Trommelfellruptur berichtet wird, und in der Waisbren-Studie, in der allein renale Nebenwirkungen dargestellt werden, erscheint die Vollständigkeit der retrospektiven Datenerhebung fragwürdig. Gerade leichtere Komplikationen werden im Rahmen der klinischen Routedokumentation üblicherweise nicht erfasst. Damit erlauben die hier berücksichtigten Studien kaum Aussagen zur Sicherheit der hyperbaren Sauerstofftherapie bei Verbrennungspatienten.

Entsprechend der Berichtsmethodik wurden 2 parallel kontrollierte Studien [72,73] ausgeschlossen, obwohl frühere HTA-Berichte in anderen Ländern diese Studien zum Teil als Informationsquelle akzeptiert hatten. Beide Studien beschäftigten sich mit experimentell an gesunden Probanden gesetzten Wunden und konnten daher in die Nutzenbewertung nicht miteinbezogen werden. In beiden Studien wurde das gleiche experimentelle Humanmodell

einer Brandwunde verwendet: Hierbei wird mittels eines Unterdruckes eine Blase der Haut erzeugt, dann das epidermale Dach der Blase exzidiert und schließlich der dermale Grund der Blase mit ultraviolettem Licht bestrahlt. Durch dieses schmerzfreie Verfahren lässt sich am Arm eine kreisförmige Wunde von etwa 5 bis 10 mm Durchmesser erzeugen, die ohne Narbe ausheilt. Die Wunde zeigt aufgrund der Bestrahlung zwar gewisse Eigenschaften einer Brandwunde (Hyperämie und Ödem), entspricht in Schweregrad und Ausdehnung jedoch nicht einer Verbrennungswunde. Beide Studien zeigten in gleicher Weise zwar eine durch die hyperbare Sauerstofftherapie hervorgerufene Verringerung von Hyperämie, Ödembildung und Exsudation auf, fanden jedoch keinen Unterschied in der Reepithelialisierung.

Auch insgesamt muss hinterfragt werden, ob der Einfluss der hyperbaren Sauerstofftherapie auf die Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung klinisch relevante Folgen hat. Selbst wenn tierexperimentelle und klinische Daten hier einen Effekt der hyperbaren Sauerstofftherapie belegen können (was nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts war) [41,43,46,47,74-78], so ist hierdurch keineswegs bewiesen, dass diese Veränderungen tatsächlich den Gewebsschaden begrenzen und die Wundregeneration beschleunigen helfen. Zum allgemeinen Stellenwert von Surrogatparametern und deren eingeschränkter Bedeutung für die klinische Versorgung sei an dieser Stelle auf die Literatur verwiesen [79,80]. Neben den lokalen Veränderungen in der Wunde müssen auch ein eventuell reduzierter Volumenbedarf und das veränderte Profil der Entzündungsmarker als Surrogatparameter gewertet werden. Allerdings ist die in der Hart-Studie gesehene Reduktion des Volumenbedarfs aus pathophysiologischer Sicht interessant, gerade weil die behandelnden Ärzte, die die Infusionen anordneten, gegenüber der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet waren.

Die Waisbren-Studie enthält Hinweise auf mögliche nachteilige Effekte der hyperbaren Sauerstofftherapie. Dennoch lässt sich die berichtete Häufung von Nierenschäden/-versagen am ehesten auf einen Selektionsbias bei der Zuordnung der Gruppen zurückführen. Zwar wurden mehr Patienten in der Interventionsgruppe dialysepflichtig und wiesen erhöhte Blutharnstoffspiegel auf; andererseits kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass diese Spiegel sich bereits bei Studienbeginn zwischen den Gruppen unterschieden. Waisbren selbst nennt die Möglichkeit eines Selektionsbias. In ähnlicher Weise müssen auch die Sepsisinzidenzen der Waisbren-Studie vorsichtig interpretiert werden. Zudem stehen sich die Ergebnisse der beiden Studien von Waisbren und Xu hierin konträr gegenüber, ohne dass man die Unterschiede erklären könnte.

Eine weitere randomisierte Studie (Perrins 1967) [81] wurde aus der Bewertung ausgeschlossen, da sie sich auf Spalthautdeckungen bezog, ohne darzulegen, wie viele der Patienten eine Verbrennungswunde aufwiesen. Zwar geht aus der Publikation eindeutig hervor, dass auch Verbrennungen untersucht wurden, aber die Ergebnisse beinhalten Spalthautdeckungen für Wunden jeglicher Ätiologie. Auch insgesamt erscheint es wenig sinnvoll, die Perrins-Studie für den vorliegenden Bericht heranzuziehen, da hier ganz offenbar keine akuten Verbrennungswunden untersucht wurden. Der potenzielle Nutzen einer

hyperbaren Sauerstofftherapie bezieht sich aber bei Verbrennungen primär auf die Verringerung des „Nachbrennens“ [74], während in der Perrins-Studie der Effekt einer verbesserten Gewebsoxygenation auf das Anwachsen der Spalthauttransplantate getestet wurde. Dieser therapeutische Ansatz ist jedoch nicht spezifisch für Verbrennungswunden, sondern würde theoretisch bei allen Spalthauttransplantationen hilfreich sein.

Aufgrund der großen pathophysiologischen und klinischen Unterschiede zwischen der primären Versorgung akuter Brandwunden und deren sekundären, meist plastisch-chirurgischen Versorgung erscheint es daher sinnvoll, diese möglichen Anwendungsbereiche der hyperbaren Sauerstofftherapie separat zu betrachten. Der vorliegende Bericht bezieht sich allein auf Brandwunden akuter oder chronischer Natur. Es wäre daher denkbar, dass Studien übersehen wurden, in denen Wunden unterschiedlichster Ätiologien als Gesamtmenge untersucht wurden. Gerade in der späteren Versorgung bereits chronisch zu nennender Wunden könnten aufgrund des dann geringeren Unterschiedes im therapeutischen Vorgehen Brandwunden gemeinsam mit anderen Wunden in klinischen Studien untersucht werden. Sofern solche Studien Patienten mit Brandwunden nur als eine kleinere Teilmenge enthielten, würden die Literatursuchen des vorliegenden Berichts diese Studien eventuell nicht finden können. All dies sind jedoch rein theoretische Überlegungen. Eine aktuelle systematische Literaturübersicht konnte außer der Perrins-Studie keine weiteren randomisierten Studien zum Nutzen der hyperbaren Sauerstofftherapie bei Spalthauttransplantationen, Schwenklappenplastiken oder freien Lappenplastiken finden [82].

Die Ergebnisse des vorliegenden Berichts entsprechen weitestgehend denen früherer systematischer Reviews und HTA-Berichte, unter anderem weil sich die klinische Evidenz im Laufe der letzten Jahre kaum verändert hat. So schlussfolgert z. B. das Medicare Services Advisory Committee (MSAC) 2000 [83]: “Overall, there is little firm evidence and a lack of well-conducted studies to support the use of hyperbaric oxygen therapy for thermal burns.” Diese ernüchternde Schlussfolgerung wurde gezogen, obwohl damals weitere nicht randomisierte Studien schlechterer Qualität mitbewertet wurden und sogar die Brannen-Studie fälschlicherweise als randomisiert gewertet wurde. Ganz ähnlich lautet auch das Fazit des englischen Berichts aus dem Jahr 2000 [50]: “There is insufficient evidence to substantiate the use of HBO in the treatment of thermal burns.” Lediglich ein HTA-Bericht aus Quebec [84] empfahl die hyperbare Sauerstofftherapie bei Brandwunden, verwendete aber zur Entscheidungsfindung neben der Evidenz die Einschätzungen klinischer Experten.

Damit bestätigt der vorliegende Bericht trotz vereinzelter neuer Evidenz die bisherige überwiegende Einschätzung, dass ein Nutzen der hyperbaren Sauerstofftherapie bei Patienten mit Brandwunden nicht belegt ist. Zwar wurde ein Hinweis auf einen Nutzen der hyperbaren Sauerstofftherapie bei der Verkürzung der Wundheilungszeit gefunden, dieser stützt sich aber nur auf die kleine, mehr als 30 Jahre alte randomisierte Studie, die zudem noch mit groben Mängeln behaftet war, und muss somit als nicht sicher belegt angesehen werden.

## **Schriftliche Stellungnahmen**

Im Rahmen der schriftlichen Anhörung zum Vorbericht der vorliegenden Nutzenbewertung gingen insgesamt 3 Stellungnahmen ein (siehe *„Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“*): von der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin (GTÜM). Die beiden letztgenannten Stellungnahmen sind in weiten Teilen wortgleich. Da kein Klärungsbedarf offener Punkte der schriftlichen Stellungnahmen bestand, wurde auf eine wissenschaftliche Erörterung verzichtet.

Insgesamt wurde in den Stellungnahmen der allgemeinen Schlussfolgerung des Vorberichts nicht widersprochen. Es wurden lediglich inhaltliche Punkte in Darstellung und Argumentation bemängelt, ohne dass jedoch wesentliche bisher nicht gefundene, aber relevante neue Publikationen genannt wurden.

In den Stellungnahmen wurden insbesondere die 2 folgenden Themenaspekte aufgegriffen: die Qualität und die Bedeutung der nicht randomisierten Studien und die wissenschaftliche Datenlage zu konventionellen Behandlungsverfahren. Die einzelnen Punkte werden im Folgenden diskutiert:

### *Qualität und Bedeutung der nicht randomisierten Studien*

In den Stellungnahmen wurde kritisiert, dass bei der Bewertung der Studien zum Teil „grobe Mängel“ festgestellt wurden, obwohl die Studien eine Reihe der aufgetabellierten Qualitätskriterien erfüllen. Es muss hier darauf hingewiesen werden, dass es sich bei den in den Tabellen dargestellten Kriterien nur um eine Auswahl einiger weniger Qualitätskriterien handelt. Die allgemeine Beurteilung der Validität entsprechend der Institutsmethodik ist deutlich umfangreicher. Zusätzlich muss bedacht werden, dass mannigfaltige Fehlerquellen bzw. Verzerrungsmöglichkeiten in Studien auftreten können, sodass eine tabellarische Darstellung aller dieser Kriterien wenig sinnvoll erscheint. In den Fußnoten zur Tabelle 8 sowie im Text im Abschnitt 5.2.2 finden sich jedoch detaillierte Angaben zu den spezifischen methodischen Problemen der jeweiligen Studie. Die Beurteilung „grobe Mängel“ beruht in jedem Einzelfall auf diesen Angaben.

Zusätzlich verweist die Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft auf eine Publikation von Grossman et al. aus dem Jahr 1982 [85], in der über „über 1130 Patienten“ berichtet worden sei. Bei genauerer Durchsicht der Arbeit handelt es sich weniger um eine Dokumentation klinischer Ergebnisse im Sinne einer Fallserie als vielmehr um eine Übersichtsarbeit zu den klinischen Wirkungen der hyperbaren Sauerstofftherapie. Aussagen zu den 1130 Patienten beschränken sich auf einen allgemein gehaltenen Satz ganz am Ende der Publikation zu den eigenen Erfahrungen mit der Anwendung dieser Therapie. Der Artikel enthält darüber hinaus keine konkreten Angaben zu den eigenen Ergebnissen, sondern

verweist hierzu auf 3 andere Publikationen derselben Autorengruppe. Die jüngste und einzige in einer wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlichte Publikation aus dem Jahr 1978 aus dieser Serie [86] weist allein schon von den berichteten Patientenzahlen her Inkonsistenzen auf, die eine verlässliche Interpretation der mitgeteilten Ergebnisse unmöglich macht: Während im Abstract von „über 800“ Verbrennungspatienten die Rede ist, die an dem Zentrum mit der hyperbaren Sauerstofftherapie behandelt worden seien, reduziert sich diese Zahl auf über 385, bei denen die Anwendung zusätzlich zum Standardvorgehen erfolgt sei. Dass die Differenz zu „über 800“ Verbrennungspatienten allein eine Behandlung mit der HBO erfahren hätte, bleibt eine – doch eher unwahrscheinliche – Spekulation. Mehr oder weniger konkrete Ergebnisse werden dann im Folgenden an einer Stelle zu 351, an anderer Stelle zu 138 Patienten unter HBO beschrieben. Bei Letzteren erfolgt ein Vergleich bezüglich der Mortalität zu Patienten ohne HBO, bei dem explizit erwähnt wird, dass diese Patienten Kontraindikationen für eine HBO-Therapie gehabt hätten, z. B. eine Beatmungspflichtigkeit. Damit ist eine so offensichtliche Strukturungleichheit gegeben, für die aus der Arbeit keine Bemühungen zu irgendeiner Art der Korrektur zu entnehmen sind, dass sich auch deshalb keine interpretierbaren Aussagen treffen lassen. Auch die jüngste Publikation der Arbeitsgruppe um Grossman aus dem Jahre 1985 [87] enthält keine zusätzlichen Angaben zu den klinischen Ergebnissen bei Verbrennungspatienten, obwohl bereits in der Publikation aus dem Jahr 1982 weitere Veröffentlichungen mit konkreten Ergebnissen angekündigt worden waren.

#### *Die wissenschaftliche Datenlage zu konventionellen Behandlungsverfahren*

Von den Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass auch für etablierte Therapien der Verbrennungsmedizin (z. B. Volumentherapie nach der Baxter-Formel, Analgesie etc.) kein wissenschaftlicher Beleg auf der Basis hochwertiger klinischer Studien, sondern nur auf tierexperimenteller Ebene begründet werden könne. Selbst wenn diese Aussage zutreffend wäre, kann jedoch hieraus nicht abgeleitet werden, dass dann auch für die hyperbare Sauerstofftherapie tierexperimentelle Versuche und klinische Erfahrung als Erkenntnisquelle ausreichen. Aus wissenschaftlicher und ethischer Sicht erscheint es geboten, klinische Forschungsergebnisse zu einer Therapie abzuwarten, bevor diese Therapie allgemein angewendet wird. Als einzige Ausnahme können dramatische Effekte gelten, die hier aber nicht gesehen wurden. An dieser Stelle sei aber schließlich noch darauf hingewiesen, dass zumindest zu den moderneren Varianten der Volumentherapie inzwischen eine Handvoll randomisierter klinischer Studien vorliegt, sodass das o. g. Argument für aktuellere Therapieinnovationen kaum Anwendung finden kann.

Darüber hinaus beinhaltet der Auftrag des G-BA die Nutzenbewertung der zusätzlich zur konventionellen Therapie ausgeführten hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zu der alleinigen konventionellen Therapie. Bei einem solchen Vergleich ist der Stellenwert der konventionellen Therapie, die definitionsgemäß in den Behandlungsgruppen der Studie identisch sein sollte, von geringer Bedeutung für die vorliegende Bewertung.

*Schlussfolgerung*

Letztlich führen die in den Stellungnahmen vorgebrachten Kritikpunkte zu keiner wesentlichen Änderung des bereits im Vorbericht getroffenen Fazits.

## **7 Fazit**

Die Evidenzlage zum möglichen Nutzen und Schaden einer hyperbaren Sauerstofftherapie bei Patienten mit Brandwunden ist bei Berücksichtigung randomisierter und nicht randomisierter Studien quantitativ und qualitativ mangelhaft. Daher ist der mögliche Nutzen und Schaden dieser Therapie wissenschaftlich nicht zuverlässig beschreibbar.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### Studie Brannen 1997 (IIb)\*

Brannen AL, Still J, Haynes M, Orlet H, Rosenblum F, Law E et al. A randomized prospective trial of hyperbaric oxygen in a referral burn center population. Am Surg 1997; 63(3): 205-208.

### Studie Cianci 1990 (IIb)

Cianci P, Williams C, Lueders H, Lee H, Shapiro R, Sexton J, Sato R. Adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of thermal burns. An economic analysis. J Burn Care Rehabil 1990; 11(2): 140-143.

Cianci P, Lueders HW, Lee H, Shapiro RL, Sexton J, Williams C, Sato R. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy reduces length of hospitalization in thermal burns. J Burn Care Rehabil 1989; 10(5): 432-435.

### Studie Hart 1974 (Ib)

Hart GB, O'Reilly RR, Broussard ND, Cave RH, Goodman DB, Yanda RL. Treatment of burns with hyperbaric oxygen. Surgery, Gynecology & Obstetrics 1974; 139(5): 693-696.

### Studie Niu 1987 (IIb)

Niu AKC, Yang C, Lee HC, Chen SH, Chang LP. Burns treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy: A comparative study in humans. Journal of Hyperbaric Medicine 1987; 2(2): 75-85.

### Studie Waisbren 1982 (IIb)

Waisbren BA, Schutz D, Collentine G, Banaszak E, Stern M. Hyperbaric oxygen in severe burns. Burns Including Thermal Injury 1982; 8(3): 176-179.

### Studie Xu 1999 (IIb)

Xu N, Li Z, Luo X, Sun S, Cheng D. Effects of hyperbaric oxygen therapy on the changes in serum sIL-2R and Fn in severe burn patients. Chinese Journal of Plastic Surgery and Burns, 1999; 15(3): 220-223.

\* Evidenzstufeneinteilung gemäß Verfahrensordnung des G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (2005) <http://www.g-ba.de/cms/upload/pdf/abs2/beschluesse/2005-09-20-VO-BANZ.pdf> (letzter Zugriff am 14.03.2007)

## 9 Literatur

1. Drücke D, Steinau HU. Thermische, elektrische und chemische Schäden. In: Bruch HP, Trentz O (Ed). Chirurgie. München: Urban & Fischer; 2006. S. 313-327.
2. Burd A, Yuen C. A global study of hospitalized paediatric burn patients. *Burns* 2005; 31(4): 432-438.
3. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Verbrennungen und Verätzungen (T20-T32) [Online-Text]. Zugriff am: 27. Sept. 2006. Gelesen unter: <http://www.gbe-bund.de>.
4. Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin. Verbrennungszentren in Deutschland [Online-Text]. Zugriff am: 15. Sept. 2006. Gelesen unter: <http://www.verbrennungsmedizin.de/zentren.htm>.
5. Germann G, Hartmann B. Verletzungen durch physikalische Einwirkungen. In: Mutschler W, Haas N (Ed). Praxis der Unfallchirurgie. Stuttgart: Thieme; 1999. S. 829-848.
6. Alsbjörn B, Gilbert P, Hartmann B, Kazmierski M, Monstrey S, Palao R et al. Guidelines for the management of partial-thickness burns in a general hospital or community setting--recommendations of a European working party. *Burns* 2007; 33(2): 155-160.
7. Todesursachen in Deutschland: Fachserie 12 Reihe 4. 2004. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2005.
8. Tobiasen J, Hiebert JH, Edlich RF. Prediction of burn mortality. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1982; 154(5): 711-714.
9. Germann G, Barthold U, Lefering R, Raff T, Hartmann B. The impact of risk factors and pre-existing conditions on the mortality of burn patients and the precision of predictive admission-scoring systems. *Burns* 1997; 23(3): 195-203.
10. Hörbrand F, Schrank C, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W. Integration von Vorerkrankungen und Risikofaktoren im Abbreviated Burn Severity Index (ABSI). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38(3): 151-157.
11. Muller MJ, Pegg SP, Rule MR. Determinants of death following burn injury. *Br J Surg* 2001; 88(4): 583-587.
12. O'Keefe GE, Hunt JL, Purdue GF. An evaluation of risk factors for mortality after burn trauma and the identification of gender-dependent differences in outcomes. *J Am Coll Surg* 2001; 192(2): 153-160.
13. Raff T, Germann G, Barthold U. Factors influencing the early prediction of outcome from burns. *Acta Chir Plast* 1996; 38(4): 122-127.
14. Smith DL, Cairns BA, Ramadan F, Dalston JS, Fakhry SM, Rutledge R et al. Effect of inhalation injury, burn size, and age on mortality: A study of 1447 consecutive burn patients. *J Trauma* 1994; 37(4): 655-659.

15. Gerling I, Meissner C, Reiter A, Oehmichen M. Death from thermal effects and burns. *Forensic Sci Int* 2001; 115(1-2): 33-41.
16. Staley M, Richard R. Management of the acute burn wound: An overview. *Adv Wound Care* 1997; 10(2): 39-44.
17. Atiyeh BS, Gunn SW, Hayek SN. State of the art in burn treatment. *World J Surg* 2005; 29(2): 131-148.
18. Pallua N, Von Bülow S. Behandlungskonzepte bei Verbrennungen. Teil I: Allgemeine Aspekte. *Chirurg* 2006; 77(1): 81-92.
19. Von Gregory H, Gazyakan E, Germann G, Öhlbauer M. Die Akutversorgung Brandverletzter: Die qualifizierte Erstbehandlung bestimmt den Erfolg der weiteren Therapiemaßnahmen. *Kliniker* 2006; 34(8+9): 241-248.
20. Ong YS, Samuel M, Song C. Meta-analysis of early excision of burns. *Burns* 2006; 32(2): 145-150.
21. Pallua N, Von Bülow S. Behandlungskonzepte bei Verbrennungen. Teil II: Technische Aspekte. *Chirurg* 2006; 77(2): 179-186.
22. Enoch S, Grey JE, Harding KG. ABC of wound healing: Recent advances and emerging treatments. *BMJ* 2006; 332(7547): 962-965.
23. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. *Burns* 1996; 22(4): 255-274.
24. Dehne MG, Sablotzki A, Hoffmann A, Muhling J, Dietrich FE, Hempelmann G. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns* 2002; 28(6): 535-542.
25. Ravage ZB, Gomez HF, Czermak BJ, Watkins SA, Till GO. Mediators of microvascular injury in dermal burn wounds. *Inflammation* 1998; 22(6): 619-629.
26. Ljunghusen O, Lundahl J, Nettelblad H, Nilsson B, Sjogren F, Stendahl O. Endotoxemia and complement activation after severe burn injuries--effects on leukocytes, soluble selectins, and inflammatory cytokines. *Inflammation* 1996; 20(3): 229-241.
27. Deitch EA. Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. *Surgery* 1990; 107(4): 411-416.
28. Gosain A, Gamelli RL. Role of the gastrointestinal tract in burn sepsis. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26(1): 85-91.
29. Singh V, Devgan L, Bhat S, Milner SM. The pathogenesis of burn wound conversion. *Ann Plast Surg* 2007; 59(1): 109-115.
30. Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. *J Trauma* 2003; 54(5): 959-966.
31. Shankar R, Melstrom KA, Gamelli RL. Inflammation and Sepsis; Past, Present, and the Future. *J Burn Care Res* 2007; 28(4): 566-571.

32. Sebesteny M, Balogh A, Nemes A, Besznyak I. [Effect of hyperbaric oxygen on aerobic bacteria]. *Z Exp Chir* 1976; 9(2): 84-88.
33. Zaroff LI, Walker HL, Lowenstein E, Evans BW, Kroos LS. Hyperbaric oxygenation in aerobic infections. *Arch Surg* 1965; 91(4): 586-588.
34. Luongo C, Imperatore F, Matera MG, Mangoni G, Marmo M, Baroni A et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy in experimental subcutaneous and pulmonary infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Undersea Hyperb Med* 1999; 26(1): 21-25.
35. Wiseman GM, Violago FC, Roberts E, Penn I. The effect of hyperbaric oxygen upon aerobic bacteria. *Can J Microbiol* 1966; 12: 521-529.
36. McAllister TA, Stark JM, Norman JN, Ross RM. Inhibitory effects of hyperbaric oxygen on bacteria and fungi. *Lancet* 1963; II: 1040-1042.
37. 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.
38. Holm C, Melcer B, Hörbrand F, Wörl HH, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W. Haemodynamic and oxygen transport responses in survivors and non-survivors following thermal injury. *Burns* 2000; 26(1): 25-33.
39. Niccole MW, Thornton JW, Danet RT, Bartlett RH, Tavis MJ. Hyperbaric oxygen in burn management: A controlled study. *Surgery* 1977; 82(5): 727-733.
40. Waisbren BA, Schutz D, Collentine G, Banaszak E, Stern M. Hyperbaric oxygen in severe burns. *Burns Incl Therm Inj* 1982; 8(3): 176-179.
41. Ratzenhofer-Komenda B, Offner A, Ofner P, Klemen H, Prause G, Smolle-Jüttner FM et al. Arterial oxygen tension increase 2-3 h after hyperbaric oxygen therapy: A prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51(1): 68-73.
42. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330(24): 1717-1722.
43. Rollins MD, Gibson JJ, Hunt TK, Hopf HW. Wound oxygen levels during hyperbaric oxygen treatment in healing wounds. *Undersea Hyperb Med* 2006; 33(1): 17-25.
44. Gruber RP, Brinkley FB, Amato JJ, Mendelson JA. Hyperbaric oxygen and pedicle flaps, skin grafts, and burns. *Plast Reconstr Surg* 1970; 45(1): 24-30.
45. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: A methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996; 24(3): 517-524.
46. Kaiser W, Schnaidt U, Von der Lieth H. Auswirkungen hyperbaren Sauerstoffes auf die frische Brandwunde. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1989; 21(3): 158-163.
47. Bilic I, Petri NM, Bezic J, Alfirevic D, Modun D, Capkun V et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on experimental burn wound healing in rats: A randomized controlled study. *Undersea Hyperb Med* 2005; 32(1): 1-9.

48. Villanueva E, Bennett MH, Wasiak J, Lehm JP. Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns [Cochrane Review]. Cochrane Database Syst Rev 2004; Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
49. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung". Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO): Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen der Jahre 1999 und 2000 zur Bewertung der Hyperbaren Sauerstofftherapie gemäß §135 Abs.1 SGB V. Köln: Kassenärztliche Bundesvereinigung; 2000.
50. Saunders P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of carbon monoxide poisoning, osteoradionecrosis, burns, skin grafts and crush injury. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration, University of Birmingham; 2000.
51. Williamson JA, Webb RK, Leitch IO, Pirone C, Gorman DF, Rowland R et al. Preliminary report: A prospective, randomised, controlled trial of hyperbaric oxygen therapy in the management of adult thermal burns. Undersea Hyperb Med 1993; 20(Suppl): 24-25.
52. Brannen AL, Still J, Haynes M, Orlet H, Rosenblum F, Law E et al. A randomized prospective trial of hyperbaric oxygen in a referral burn center population. Am Surg 1997; 63(3): 205-208.
53. Cianci P, Lueders H, Lee H, Shapiro R, Sexton J, Williams RN et al. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy reduces length of hospitalization in thermal burns. J Burn Care Rehabil 1989; 10(5): 432-435.
54. Cianci P, Williams RN, Lueders H, Lee H, Shapiro R, Sexton RA et al. Adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of thermal burns, an economic analysis. J Burn Care Rehabil 1990; 11(2): 140-143.
55. Hart GB, O'Reilly RR, Broussard ND, Cave RH, Goodman DB, Yanda RL. Treatment of burns with hyperbaric oxygen. Surgery, gynecology & obstetrics 1974; 139(5): 693-696.
56. Niu AKC, Yang C, Lee HC, Chen SH, Chang LP. Burns treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy: A comparative study in humans. Journal of hyperbaric medicine 1987; 2(2): 75-85.
57. Xu N, Li Z, Luo X, Sun S, Cheng D. Effects of hyperbaric oxygen therapy on the changes in serum sIL-2R and Fn in severe burn patients. Zhonghua zheng xing shao shang wai ke za zhi = Zhonghua zheng xing shao shang waikf [i e waike] zazhi = Chinese journal of plastic surgery and burns / [Chung-hua cheng hsing shao shang wai k'o tsa chih pien chi wei yüan hui pien chi] 1999; 15(3): 220-223.
58. Morita N, Shimoda K, Traber MG, Westphal M, Enkhbaater P, Murakami K et al. Vitamin E attenuates acute lung injury in sheep with burn and smoke inhalation injury. Redox Report 2006; 11(2): 61-70.
59. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101(6): 1644-1655.

60. Offer GJ, Perks AG. In search of evidence-based plastic surgery: The problems faced by the specialty. *Br J Plast Surg* 2000; 53(5): 427-433.
61. Mutschler W, Muth CM. Hyperbare Sauerstofftherapie in der Unfallchirurgie. *Unfallchirurg* 2001; 104(2): 102-114.
62. Mathieu D. 7<sup>th</sup> European Consensus Conference on hyperbaric medicine, Lille, 3<sup>rd</sup> - 4<sup>th</sup> December 2004. *Eur J Underwater Hyperb Med* 2005; 6(2): 29-38.
63. Wasiak J, Bennett M, Cleland HJ. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of burns: Can evidence guide clinical practice? *Burns* 2006; 32(5): 650-652.
64. Chung KC, Kalliainen LK, Spilson SV, Walters MR, Kim HM. The prevalence of negative studies with inadequate statistical power: An analysis of the plastic surgery literature. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109(1): 1-6.
65. Karri V. Randomised clinical trials in plastic surgery: Survey of output and quality of reporting. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59(8): 787-796.
66. Velanovich V, Robson MC, Heggens JP, Smith DJ, Jr., Koss N. Statistical analysis and study design in plastic and reconstructive surgical research. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80(2): 308-313.
67. Saffle JR. Clinical research in burns: state of the science, 2006. *J Burn Care Res* 2007; 28(4): 546-548.
68. Childs C. Is there an evidence-based practice for burns? *Burns* 1998; 24(1): 29-33.
69. Andel D, Kamolz LP, Niedermayr M, Hoerauf K, Schramm W, Andel H. Which of the abbreviated burn severity index variables are having impact on the hospital length of stay? *J Burn Care Res* 2007; 28(1): 163-166.
70. Berry CC, Patterson TL, Wachtel TL, Frank HA. Behavioural factors in burn mortality and length of stay in hospital. *Burns Incl Therm Inj* 1984; 10(6): 409-414.
71. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352(9128): 609-613.
72. Hammarlund C, Svedman C, Svedman P. Hyperbaric oxygen treatment of healthy volunteers with u.v.-irradiated blister wounds. *Burns* 1991; 17(4): 296-301.
73. Niezgodna JA, Cianci P, Folden BW, Ortega RL, Slade JB, Storrow AB. The effect of hyperbaric oxygen therapy on a burn wound model in human volunteers. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99(6): 1620-1625.
74. Germonpre P, Reper P, Vanderkelen A. Hyperbaric oxygen therapy and piracetam decrease the early extension of deep partial-thickness burns. *Burns* 1996; 22(6): 468-473.
75. Hartwig J, Kirste G. Experimentelle Untersuchungen über die Revaskularisierung von Verbrennungswunden unter hyperbarer Sauerstofftherapie. *Zentralbl Chir* 1974; 99(35): 1112-1117.

76. Korn HN, Wheeler ES, Miller TA. Effect of hyperbaric oxygen on second-degree burn wound healing. *Arch Surg* 1977; 112(6): 732-737.
77. Nylander G, Nordstrom H, Eriksson E. Effects of hyperbaric oxygen on oedema formation after a scald burn. *Burns Incl Therm Inj* 1984; 10(3): 193-196.
78. Shoshani O, Shupak A, Barak A, Ullman Y, Ramon Y, Lindenbaum E et al. Hyperbaric oxygen therapy for deep second degree burns: an experimental study in the guinea pig. *Br J Plast Surg* 1998; 51(1): 67-73.
79. Götzsche P, Liberati A, Torri V, Rossetti L. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12(2): 238-246.
80. Mühlhäuser I, Meyer G. Evidence-based Medicine: Widersprüche zwischen Surrogatergebnissen und klinischen Endpunkten. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006; 56(5): 193-201.
81. Perrins DJ. Influence of hyperbaric oxygen on the survival of split skin grafts. *Lancet* 1967; 1(7495): 868-871.
82. Friedman HIF, Fitzmaurice M, Lefaivre JF, Vecchiolla T, Clarke D. An evidence-based appraisal of the use of hyperbaric oxygen on flaps and grafts. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(7 Suppl): 175S-190S.
83. Medicare Service Advisory Committee. Hyperbaric oxygen therapy. Canberra: MSAC; 2000.
84. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Hyperbaric oxygen therapy in Québec. Montréal: AÉTMIS; 2001.
85. Grossman AR, Grossman AJ. Update on hyperbaric oxygen and treatment of burns. *HBO Review* 1982; 3(1): 51-59.
86. Grossman AR. Hyperbaric oxygen in the treatment of burns. *Ann Plast Surg* 1978; 1(2): 163-171.
87. Wiseman DH, Grossman AR. Hyperbaric oxygen in the treatment of burns. *Crit Care Clin* 1985; 1(1): 129-145.

## Anhang A.1: Suchstrategien

### *Primärrecherche*

OID MEDLINE (Ovid MEDLINE & In-Process & Other Non-Indexed Citations, ab 1966;  
Suchdatum: 19.09.2006)

#	Suchterm	Treffer
1	Exp Hyperbaric oxygenation/	7966
2	hyperbar\$ oxygen\$.ab,sh,ot,hw,tw,ti,kw,kf.	8789
3	hyperbar\$.ab,sh,ot,hw,tw,ti,kw,kf.	10642
4	hbo.ab,sh,ot,hw,tw,ti,kw,kf.	1382
5	1 or 2 or 4	8993
6	exp burns/	36395
7	burn\$.ab,sh,ot,hw,tw,ti,kw,kf.	55677
8	6 or 7	57455
9	5 and 8	175

OID EMBASE (ab 1980; Suchdatum: 19.09.2006)

#	Suchterm	Treffer
1	exp Hyperbaric Oxygen/	4077
2	hyperbar\$ oxygen\$.ab,ot,sh,tw,ti,hw.	4536
3	hbo.ab,ot,sh,tw,ti,hw.	891
4	1 or 2 or 3	4630
5	exp Burn/	20070
6	burn\$.ab,ot,sh,tw,ti,hw.	37940
7	5 or 6	39323
8	4 and 7	132

OVID BIOSIS (ab 1987; Suchdatum: 19.09.2006)

#	Suchterm	Treffer
1	hyperbar\$ oxygen\$.ab,hw,tw,ti.	2720
2	hbo.ab,hw,tw,ti.	965
3	1 or 2	2950
4	burn\$.ab,hw,tw,ti.	28306
5	3 and 4	38

OVID CINAHL (AB 1982; SUCHDATUM: 19.09.2006)

#	Suchterm	Treffer
1	exp Hyperbaric Oxygenation/	593
2	hyperbar\$ oxygen\$.ab,sh,hw,tw,ti.	629
3	hbo.ab,sh,hw,tw,ti.	78
4	1 or 2 or 3	638
5	exp Burns/	5301
6	burn\$.ab,sh,hw,tw,ti.	8960
7	5 or 6	9399
8	4 and 7	27

Wiley Interscience: The Cochrane Library (Issue 3, 2006; Suchdatum 19.09.2006)

#	Suchterm	Treffer
1	MeSH descriptor Hyperbaric Oxygenation explode all trees	230
2	(hyperbar* oxygen*):ti,ab,kw or (hyperbar* oxygen*)	479
3	(hbo):ti,ab,kw or (hbo)	115
4	(#1 OR #2 OR #3)	490
5	MeSH descriptor Burns explode all trees	731
6	(burn*):ti,ab,kw or (burn*)	3751
7	(#5 OR #6)	3835
8	(#4 AND #7)	22

Cochrane Reviews [7] | Other Reviews [1] | Clinical Trials [9] | Methods Reviews [0] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [5] | Economic Evaluations [0] | Cochrane Groups [0]

Datenbank DORCTIHM (Suchdatum: 22.09.2006)

Suche anhand des Begriffs „burn“ gemäß der Benutzeroberfläche: Treffer: 7

**Nachrecherche**

OID MEDLINE (Ovid MEDLINE & In-Process & Other Non-Indexed Citations, ab 1966; Suchdatum: 28.03.2007)

#	Suchterm	Treffer
1	exp Hyperbaric oxygenation/	8164
2	hyperbar\$ oxygen\$.ab,sh,ot,hw,tw,ti,kw,kf.	8980
3	hyperbar\$.ab,sh,ot,hw,tw,ti,kw,kf.	10852
4	hbo.ab,sh,ot,hw,tw,ti,kw,kf.	1381
5	1 or 2 or 3 or 4	11057
6	exp burns/	38350
7	burn\$.ab,sh,ot,hw,tw,ti,kw,kf.	58065
8	6 or 7	59905
9	5 and 8	174

OID EMBASE (ab 1980; Suchdatum: 28.03.2007)

#	Suchterm	Treffer
1	exp Hyperbaric Oxygen/	2664
2	hyperbar\$ oxygen\$.ab,ot,sh,tw,ti,hw.	2855
3	hbo.ab,ot,sh,tw,ti,hw.	694
4	hyperbar\$.ab,ot,sh,tw,ti,hw.	4495
5	1 or 2 or 3 or 4	4562
6	exp Burn/	11084
7	burn\$.ab,ot,sh,tw,ti,hw.	22344
8	6 or 7	23427
9	5 and 8	114

OVID BIOSIS (ab 1987; Suchdatum: 28.03.2007)

#	Suchterm	Treffer
1	hyperbar\$ oxygen\$.ab,hw,tw,ti.	2814
2	hbo.ab,hw,tw,ti.	1010
3	hyperbar\$.ab,hw,tw,ti.	4493
4	1 or 2 or 3	4729
5	burn\$.ab,hw,tw,ti.	29639
6	4 and 5	45

OVID CINAHL (ab 1982; Suchdatum: 28.03.2007)

#	Suchterm	Treffer
1	exp Hyperbaric Oxygenation/	623
2	hyperbar\$ oxygen\$.ab,sh,hw,tw,ti.	662
3	hbo.ab,sh,hw,tw,ti.	79
4	hyperbar\$.ab,sh,hw,tw,ti.	693
5	1 or 2 or 3 or 4	702
6	exp Burns/	5574
7	burn\$.ab,sh,hw,tw,ti.	9449
8	6 or 7	9910
9	5 and 8	27

Wiley Interscience: The Cochrane Library (Issue 1, 2007; Suchdatum: 28.03.2007)

#	Suchterm	Treffer
1	(hyperbaric oxygen therapy):ab or (hyperbar* oxygen*):ab or (HBO):ab	260
2	MeSH descriptor Hyperbaric Oxygenation explode all trees	243
3	(hyperbar* oxygen*):ti,ab,kw or (hyperbar* oxygen*) or (hbo) or (hbo):ti,ab,kw	518

4	(hyperbar*):ti,ab,kw	996
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	1051
6	MeSH descriptor Burns explode all trees	762
7	(burn*) or (burn*):ti,ab,kw	3925
8	(#6 OR #7)	4017
9	(#5 AND #8)	28

Cochrane Reviews [8] | Other Reviews [2] | Clinical Trials [9] | Methods Reviews [0] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [5] | Economic Evaluations [0] | Cochrane Groups [4]

## Anhang A.2: Liste der durchsuchten HTA-Datenbanken

HTA Organisationen und Institute		Link
<b>AETMIS</b>	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé	<a href="http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/index.php?accueil">http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/index.php?accueil</a>
<b>Aetna Inc.</b>		<a href="http://www.aetna.com/about/cov_det_policies.html">http://www.aetna.com/about/cov_det_policies.html</a>
<b>AHFMR</b>	Alberta Heritage Foundation for Medical Research	<a href="http://www.ahfmr.ab.ca/publications/">http://www.ahfmr.ab.ca/publications/</a>
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality (ehemals: AHCPR)	<a href="http://www.ahrq.gov/clinic/techix.htm">http://www.ahrq.gov/clinic/techix.htm</a>
<b>ARCHE</b>	Alberta Research Centre for Child Health Evidence	<a href="http://www.ualberta.ca/ARCHE/reviews.html">http://www.ualberta.ca/ARCHE/reviews.html</a>
<b>ATTRACT</b>	(Rapid Reviews)	<a href="http://www.attract.wales.nhs.uk/">http://www.attract.wales.nhs.uk/</a>
<b>BCBS (TEC)</b>	Blue Cross and Blue Shield Association (Technology Evaluation Centre)	<a href="http://www.bcbs.com/tec/teassessmentvols.html">http://www.bcbs.com/tec/teassessmentvols.html</a>
<b>CaHTIU</b>	Calgari Health Technology Implementation Unit	<a href="http://www.calgaryhealthregion.ca/htiu/xxpublications.htm#journal_pubs">http://www.calgaryhealthregion.ca/htiu/xxpublications.htm#journal_pubs</a>
<b>CCOHTA</b>	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment	<a href="https://www.ccohta.ca/entry_e.html">https://www.ccohta.ca/entry_e.html</a>
<b>CDR</b>	Cochrane Collaboration	<a href="http://www.cochrane.org/reviews/index.htm">http://www.cochrane.org/reviews/index.htm</a>
<b>CEDIT</b>	Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques	<a href="http://cedit.aphp.fr/english/index_present.html">http://cedit.aphp.fr/english/index_present.html</a>
<b>CMS</b>	Centres for Medicare and Medicaid Services (ehemals: HCFA)	<a href="http://www.cms.hhs.gov/mcd/index_list.asp?list_type=tech#PU">http://www.cms.hhs.gov/mcd/index_list.asp?list_type=tech#PU</a>
<b>CMT</b>	Centre for Medical Technology	<a href="http://www.cmt.liu.se/english/publications">http://www.cmt.liu.se/english/publications</a>
<b>CRD</b>	Centre for Reviews and Dissemination, University of York (s. Referenz 6)	<a href="http://www.york.ac.uk/">http://www.york.ac.uk/</a>
<b>DACEHTA</b>	Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (ehemals: DIHTA)	<a href="http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/Medicinsks_teknologivurdering.aspx?lang=en">http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/Medicinsks_teknologivurdering.aspx?lang=en</a>
<b>DAHTA@DIMDI</b>	Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment beim DIMDI	<a href="http://www.dimdi.de/static/de/hta/db/index.htm">http://www.dimdi.de/static/de/hta/db/index.htm</a>
<b>DSI</b>	Danish Institute for Health Services Research and Development	<a href="http://www.dsi.dk/frz_publications.htm">http://www.dsi.dk/frz_publications.htm</a>
<b>EuNetHTA</b>	European Network for Health Technology Assessment	<a href="http://www.eunetha.net">http://www.eunetha.net</a>
<b>EuroScan</b>	European Information Network on New and Changing Health Technologies	<a href="http://www.euroscan.bham.ac.uk/technology.htm">http://www.euroscan.bham.ac.uk/technology.htm</a>
<b>FINOHTA</b>	Finnish Office for Health Care Technology Assessment Stakes	<a href="http://www.stakes.fi/finohta/e/reports/">http://www.stakes.fi/finohta/e/reports/</a>
<b>GR</b>	Health Council of the Netherlands	<a href="http://www.gr.nl/adviezen.php">http://www.gr.nl/adviezen.php</a>

<b>HTA Organisationen und Institut</b>	<b>Link</b>
<b>HAS</b> Haute Autorité de Santé früher: ANAES (L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé)	<a href="http://www.anaes.fr/anaes/anaesparametrage.nsf/HomePage?readform">http://www.anaes.fr/anaes/anaesparametrage.nsf/HomePage?readform</a> <a href="http://www.anaes.fr/ANAES/framedef.nsf/0/71e60e94c17622aec125667f0023974b?OpenDocument">http://www.anaes.fr/ANAES/framedef.nsf/0/71e60e94c17622aec125667f0023974b?OpenDocument</a>
<b>Health Evidence Bulletins – Wales</b>	<a href="http://hebw.uwcm.ac.uk">http://hebw.uwcm.ac.uk</a>
<b>Health-evidence.ca</b> Mc Master Universität	<a href="http://health-evidence.ca/search.aspx">http://health-evidence.ca/search.aspx</a>
<b>HeBE</b> Health Boards Executive	<a href="http://www.hebe.ie/ProgrammesProjects/HealthTechnologyAssessment/">http://www.hebe.ie/ProgrammesProjects/HealthTechnologyAssessment/</a>
<b>HEN</b> Health Evidence Network (WHO)	<a href="http://www.euro.who.int/HEN/Syntheses/20030820_1">http://www.euro.who.int/HEN/Syntheses/20030820_1</a>
<b>HTAi</b> Health Technology Assessment – international	<a href="http://www.htai.org">http://www.htai.org</a>
<b>ICES</b> Institute for Clinical and Evaluative Sciences in Ontario	<a href="http://www.ices.on.ca">http://www.ices.on.ca</a>
<b>INAHTA</b> International Network of Agencies for Health Technology Assessment	<a href="http://www.inahta.org/inahta_web/index.asp">http://www.inahta.org/inahta_web/index.asp</a> <a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahtp.htm">http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahtp.htm</a>
<b>ITA</b> Institut für Technikfolgenabschätzung der österreichischen Akademie der Wissenschaften	<a href="http://www.oeaw.ac.at/ita/hta/">http://www.oeaw.ac.at/ita/hta/</a>
<b>Joanna Briggs Institute</b> University of Adelaide	<a href="http://www.joannabriggs.edu.au/members/health_care_reports.php">http://www.joannabriggs.edu.au/members/health_care_reports.php</a>
<b>MedTap Institute</b>	<a href="http://www.medtap.com/Publications/">http://www.medtap.com/Publications/</a>
<b>MeReC</b>	<a href="http://www.npc.co.uk/merec_index.htm">http://www.npc.co.uk/merec_index.htm</a>
<b>Ministry of Health and Long-Term Care</b> Ontario, Medical Advisory Secretariat	<a href="http://www.health.gov.on.ca/">http://www.health.gov.on.ca/</a>
<b>MSAC</b> Medical Services Advisory Committee	<a href="http://www.msac.gov.au/">http://www.msac.gov.au/</a>
<b>MTPPI</b> Medical Technology and Practice Patterns Institute	<a href="http://www.mtppi.org/frameset.asp?Pg=&amp;MI=1">http://www.mtppi.org/frameset.asp?Pg=&amp;MI=1</a>
<b>MUHC</b> Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre	<a href="http://www.mcgill.ca/tau/publications/">http://www.mcgill.ca/tau/publications/</a>
<b>ARIF</b> National Horizon Scanning Centre	<a href="http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs.htm">http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs.htm</a>
<b>NCCHTA</b> UK National Coordinating Centre for HTA	<a href="http://www.ncchta.org/">http://www.ncchta.org/</a>
<b>NHMR</b> National Health and Medical Research Council	<a href="http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/index.htm">http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/index.htm</a>
<b>NICE</b> National Institute for Clinical Excellence	<a href="http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA">http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA</a>

<b>HTA Organisationen und Institute</b>		<b>Link</b>
<b>NICS</b>	National Institute of Clinical Studies	<a href="http://www.nicsl.com.au/knowledge_literature.aspx">http://www.nicsl.com.au/knowledge_literature.aspx</a>
<b>NZHTA</b>	New Zealand Health Technology Assessment of the New Zealand Ministry of Health	<a href="http://nzhta.chmeds.ac.nz/publications.htm">http://nzhta.chmeds.ac.nz/publications.htm</a>
<b>OTA</b>	US – Congress. Office of Health Technology Assessment	<a href="http://www.wvs.princeton.edu/ota/">http://www.wvs.princeton.edu/ota/</a>
<b>SBU</b>	Swedish Council on the Technology Assessment in Health Care	<a href="http://www.sbu.se/www/index.asp">http://www.sbu.se/www/index.asp</a>
<b>SNHTA</b>	Swiss Network for Health Technology Assessment	<a href="http://www.snhta.ch/home/portal.php">http://www.snhta.ch/home/portal.php</a>
<b>TA-SWISS</b>	Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung beim Schweizerischen Wissenschafts- und Technologierat	<a href="http://www.ta-swiss.ch/framesets/projects-d.htm#life_sciences">http://www.ta-swiss.ch/framesets/projects-d.htm#life_sciences</a>
<b>VA TAP</b>	U.S. Department of Veterans Affairs Technology Assessment Program	<a href="http://www.va.gov/vatap/publications.htm">http://www.va.gov/vatap/publications.htm</a>

## **Anhang B.1: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen**

### **Ausschlusskriterium A1: Tierexperimentelle Studie (n= 11)**

1. Akin ML, Gulluoglu BM, Erenoglu C, Dundar K, Terzi K, Erdemoglu A et al. Hyperbaric oxygen prevents bacterial translocation in thermally injured rats. *J Invest Surg* 2002; 15(6): 303-310.
2. Bilic I, Petri NM, Bezic J, Alfirevic D, Modun D, Capkun V et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on experimental burn wound healing in rats: A randomized controlled study. *Undersea Hyperb Med* 2005; 32(1): 1-9.
3. Bleser F, Benichoux R. [Treatment of severe burns by hyperbaric oxygen]. *J Chir (Paris)* 1973; 106(3): 281-290.
4. Bornside GH, Nance FC. High-pressure oxygen combined with antibiotics in the therapy of experimental burn wounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1968; 8: 497-500.
5. Espinosa C, Mauvecin G, Lopez C, Brandon J, Ciampagna H, Pomar M et al. [Study of edema regulation by hyperbaric oxygen in an experimental model of thermal burns]. *Prensa Med Argent* 1995; 82(3): 235-240.
6. Hirst LW, Summers PM, Griffiths D, Bancroft J, Lillicrap GR. Controlled trial of hyperbaric oxygen treatment for alkali corneal burn in the rabbit. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004; 32(1): 67-70.
7. Ikeda K, Ajiki H, Nagao H, Wada J. [Hyperbaric oxygen therapy of burns]. *Geka Chiryō* 1968; 18(6): 689-693.
8. Ketchum SA, III, Thomas AN, Hall AD. Effect of hyperbaric oxygen on small first, second, and third degree burns. *Surg Forum* 1967; 18: 65-67.
9. Kiyani G, Aktas S, Ozel K, Isbilen E, Kotiloglu E, Dagli TE. Effects of hyperbaric oxygen therapy on caustic esophageal injury in rats. *J Pediatr Surg* 2004; 39(8): 1188-1193.
10. Niccole MW, Thornton JW, Danet RT, Bartlett RH, Tavis MJ. Hyperbaric oxygen in burn management: A controlled study. *Surgery* 1977; 82(5): 727-733.
11. Shoshani O, Shupak A, Barak A, Ullman Y, Ramon Y, Lindenbaum E et al. Hyperbaric oxygen therapy for deep second degree burns: An experimental study in the guinea pig. *Br J Plast Surg* 1998; 51(1): 67-73.

**Ausschlusskriterium A2: Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation (n= 6)**

1. Cianci P, Lueders S, Shapiro R, Sexton J. Adjunctive hyperbaric oxygen reduces surgery in 40 - 80% burns. Undersea Biomed Res 1988; 15(Suppl): 43.
2. Cianci P, Petrone G, Shapiro R, Lueders H, Lee H, Sato R et al. Adjunctive hyperbaric oxygen reduces the need for grafting in burned hands. Undersea Biomed Res 1990; 17(Suppl): 42.
3. Cianci P, Petrone G, Shapiro R, Lueders H, Lee H. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of severe burns. Undersea Biomed Res 1990; 17(Suppl): 44.
4. Cianci P, Sato R, Green B. Adjunctive hyperbaric oxygen reduces length of hospital stay, surgery and the cost of care in severe burns. Undersea Biomed Res 1991; 18(Suppl): 108.
5. Hart GB, Thompson RE, Depenbusch FL. Treatment of thermal burns with HBO: A retrospective study. Hyperbaric oxygen review 1982; 3(1): 61.
6. Niu AKC, Chao C, Lee HC, Lee AJ. Burns treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy: A comparative study in humans. Undersea Biomed Res 1990; 17(Suppl): 43.

**Ausschlusskriterium A3: Keine Volltext-Publikation verfügbar (lediglich als Abstract publiziert oder nicht erhältlich) (n= 4)**

1. Hayes WS. Hyperbaric oxygen therapy for burns, infections, and wounds. Lansdale, PA: Hayes; 2003.
2. Leitch IO, Gorman DF. Hyperbaric oxygen in burns. ANZBA bulletin 1988; 4: 14-15.
3. Monstrey SM, Mullick P, Neubauer R, Liang M, Ramasastry SS. Skin allograft survival and hyperbaric oxygen (HBO) therapy. Undersea Biomed Res 1991; 18(Suppl): 41.
4. Williamson JA, Webb RK, Leitch IO, Pirone C, Gorman DF, Rowland R et al. Preliminary report: A prospective, randomised, controlled trial of hyperbaric oxygen therapy in the management of adult thermal burns. Undersea Hyperb Med 1993; 20(Suppl): 24.

**Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt: Studie bezieht sich nicht auf Zielerkrankung (n= 9)**

1. Annual Scientific Meeting of the Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS), Sydney, Australia, May 25-29, 2004. Undersea Hyperb Med 2004; 31(3): 303-379.

2. Berger ME, Hurtado R, Dunlap J, Mutchinick O, Velasco MG, Tostado RA et al. Accidental radiation injury to the hand: Anatomical and physiological considerations. *Health Phys* 1997; 72(3): 343-348.
3. Hammarlund C, Svedman C, Svedman P. Hyperbaric oxygen treatment of healthy volunteers with u.v.-irradiated blister wounds. *Burns* 1991; 17(4): 296-301.
4. Henry CR, Satran D, Lindgren B, Adkinson C, Nicholson CI, Henry TD. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *JAMA* 2006; 295(4): 398-402.
5. Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
6. Musgrave MA, Fingland R, Gomez M, Fish J, Cartotto R. The use of inhaled nitric oxide as adjuvant therapy in patients with burn injuries and respiratory failure. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21(6): 551-557.
7. Niezgoda JA, Cianci P, Folden BW, Ortega RL, Slade JB, Storrow AB. The effect of hyperbaric oxygen therapy on a burn wound model in human volunteers. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99(6): 1620-1625.
8. Perrins DJ. Influence of hyperbaric oxygen on the survival of split skin grafts. *Lancet* 1967; 1(7495): 868-871.
9. Polliak NA, Shaldin VI, Gorshkov VP. [Hyperbaric oxygen therapy of slow-to-heal wounds]. *Khirurgiia (Mosk)* 1971; 47(1): 44-47.

**Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt: Studie verfügt über keine parallele Kontrollgruppe (n= 34)**

1. Management of burns. *Lancet* 1967; 2(7520): 814-815.
2. Bakker DJ. Hyperbaric oxygen therapy: Past, present and future indications. *Adv Exp Med Biol* 1992; 317: 95-105.
3. Camporesi EM. Hyperbaric oxygen therapy: Applications in the trauma patient. *Anesthesiol Clin North America* 1999; 17(1): 311-323.
4. Cianci P, Sato R. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of thermal burns: A review. *Burns* 1994; 20(1): 5-14.

5. Cimsit M, Aktas S. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy contributes healing in electrical injury: A case report of high voltage electrical injury. *Ulus Travma Derg* 2005; 11(2): 172-177.
6. Cochard G. [Hyperbaric oxygen therapy: indications and uses]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2003; 61(2): 207-211.
7. Gasparini G, Fasano D. [Hyperbaric oxygenation: Physical and physiological premises, clinical uses, review of the literature]. *Acta Biomed* 1989; 60(5-6): 249-255.
8. Grim PS, Gottlieb L, Pitcock J, Silverstein M, Lee T, Boddie A et al. Hyperbaric oxygen therapy (HBO) as adjunctive treatment in severely injured burn patients. *Undersea Biomed Res* 1988; 15(Suppl): 59.
9. Grossman AR. Hyperbaric oxygen in the treatment of burns. *Ann Plast Surg* 1978; 1(2): 163-171.
10. Hanquet M, Lamy M, Castermans A. Hyperbaric oxygen complementary to common burn therapy. *Hyperb Oxygen Rev* 1982; 3(1): 60.
11. Hart GB, Thompson RE, Depenbusch FL. The treatment of thermal burns with hyperbaric oxygen: a retrospective study. *Journal of the Saint Barnabas Medical Center* 1972; 9(1): 16-19.
12. Jaeger K, Jüttner B. Hyperbare Sauerstofftherapie. *Anesthesiol Intensivmed* 2003; 44(3): 187-202.
13. Khachaturov GS, Marinokha GD, Andrienko AI, Didunov AI, Malichenko NA. [Experience in the clinical-experimental use of ointments in combination with hyperbaric oxygenation]. *Klin Khir* 1994;(1-2): 8-10.
14. Kindwall EP, Gottlieb LJ, Larson DL. Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery: A review article. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88(5): 898-908.
15. Komarov BD, Isakov IV. [Hyperbaric oxygenation in the clinical picture of emergency conditions]. *Khirurgiia (Mosk)* 1979;(3): 85-89.
16. Krings J. Hyperbaric oxygen therapy and the critically burned patient. *Nurs Manage* 1980; 18(9): 80A.
17. Lamy ML, Hanquet MM. [Hyperbaric oxygen therapy in a monoplace chamber with pure oxygen: Experience in 700 clinical cases]. *Maroc Med* 1971; 51(550): 602-610.
18. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. ABC of oxygen: Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 1998; 317(7166): 1140-1143.

19. Lee HC, Niu KC, Chen SH, Chang LP, Lee AJ. Hyperbaric oxygen therapy in clinical application: A report of a 12-year experience. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1989; 43(5): 307-316.
20. Lind F. HBO and thermal burns. In: *Proceedings of the 1st European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine*. Lille: CRAM Nord-Picardie. S. 116-130.
21. Lind F. HBO in smoke inhalation injuries and burns. In: *Diving and hyperbaric medicine: Proceedings of the XXth Annual Meeting of EUBS on Diving and Hyperbaric Medicine, September 1994, Istanbul*. Istanbul: Hyperbaric Medicine and Research Center. S. 234-238.
22. MacFarlane C, Cronje FJ. Hyperbaric oxygen and surgery. *S Afr J Surg* 2001; 39(4): 117-121.
23. Matchin EN, Atiasov NI, Zuev PD, Vinogradova GV. [Methods of correction of humoral and cellular immunity in patients with burns and erosive-ulcerative lesions of the gastrointestinal tract]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1990; 144(4): 44-49.
24. Mauvecin G, Spinosa CA. [Hyperbaric oxygen therapy as a coadjuvant treatment in severe burns in infants]. *Prensa Med Argent* 1989; 76(9): 507-509.
25. Niinikoski JHA. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. *World J Surg* 2004; 28(3): 307-311.
26. Orlov SD, Sidorenko VG, Puzanov SE. [Hyperbaric oxygenation in the complex treatment of patients with burns]. *Khirurgiia (Mosk)* 1988; 64(4): 100-102.
27. Scrocca A, De Martion G, Sposato G. [Hyperbaric oxygen treatment of severe burns]. *Riv Ital Chir Plast* 1983; 15(3): 297-299.
28. Sheridan RL, Tompkins RG. What's new in burns and metabolism. *J Am Coll Surg* 2004; 198(2): 243-263.
29. Shirota A. [Clinical experience and therapeutic effects of hyperbaric oxygenation]. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1971; 38(6): 277-288.
30. Sosath G. [Burns and hyperbaric oxygenation]. *Med Klin* 1972; 67(49): 1638-1642.
31. Thom SR. Hyperbaric oxygen therapy. *J Intensive Care Med* 1989; 4(2): 58-74.
32. Wang J, Li F, Calhoun JH, Mader JT. The role and effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the management of musculoskeletal disorders. *J Postgrad Med* 2002; 48(3): 226-231.

33. Wasiak J, Bennett M, Cleland HJ. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of burns: Can evidence guide clinical practice? *Burns* 2006; 32(5): 650-652.
34. Wiseman DH, Grossman AR. Hyperbaric oxygen in the treatment of burns. *Crit Care Clin* 1985; 1(1): 129-145.

## **Anhang B.2: Liste der im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen**

### **Ausschlusskriterium A1: Tierexperimentelle Studie (n= 26)**

1. Al-Waili NS, Butler GJ. Phototherapy and malignancy: Possible enhancement by iron administration and hyperbaric oxygen. *Med Hypotheses* 2006; 67(5): 1148-1158.
2. Arzinger-Jonasch H, Sandner JK, Bittner H. [Effect of hyperbaric oxygen on burns of various depths in animal experiments]. *Z Exp Chir* 1978; 11(1): 6-10.
3. Benichoux R, Marchal C, Thibaut G, Bertrand JP. [Hyperbaric oxygen in treatment of severe experimental burns]. *J Chir (Paris)* 1968; 96(5): 445-452.
4. Bleser F, Sztuka JC, Muller JP. Effects of hyperbaric oxygen, THAM and antibiotics on experimental burns in rats. Changes in body fluid compartments, electrolytes and acid-base balance. *Eur Surg Res* 1971; 3(6): 409-420.
5. Garner WL. Treatment of burned mice with hyperbaric oxygen reduces mesenteric bacteria but not pulmonary neutrophil deposition. *Arch Surg* 1995; 130(5): 560.
6. Germonpre P, Reper P, Vanderkelen A. Hyperbaric oxygen therapy and piracetam decrease the early extension of deep partial-thickness burns. *Burns* 1996; 22(6): 468-473.
7. Golotin VG, Gonenko VA, Dobriakova AI, Brekhman II. [Accumulation of biologically active substances in the liver of rats following irradiation and exposure to other types of stress]. *Nauchnye Doki Vyss Shkoly Biol Nauki* 1977;(2): 40-44.
8. Hussmann J, Kucan JO, Zamboni WA, Moticka EJ, Lyons S, Roth A. Lymphoid subpopulation changes after acute and chronic treatment with HBO in a 30 % scald burn rat model. *Undersea Hyperb Med* 1994; 21(Suppl): 54.
9. Hussmann J, Hebebrand D, Erdmann D, Roth A, Kucan JO, Moticka J. Lymphozyten-Subpopulationen in Milz und Blut nach frühzeitigem Wunddebridement und akuter/chronischer Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1996; 28(2): 103-107.
10. Kaiser W, Berger A, Von der Lieth H, Heymann H. Hyperbare Oxygenation bei Verbrennungen. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1985; 17(6): 326-330.
11. Kaiser W, Schnaidt U, Von der Lieth H. Auswirkungen hyperbaren Sauerstoffes auf die frische Brandwunde. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1989; 21(3): 158-163.

12. Kaiser W. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Heilung von Brandwunden unter Anwendung lokaler antimikrobieller und hyperbarer O<sub>2</sub>-therapie. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe* 1989; 22(1): 27-37.
13. Kislaoğlu E. Effect of hyperbaric oxygen therapy in the management of hydrochloric acid burns: An experimental study. *Med Bull Istanbul Med Fac* 1997; 30(1): 38-42.
14. Korn HN, Wheeler ES, Miller TA. Effect of hyperbaric oxygen on second-degree burn wound healing. *Arch Surg* 1977; 112(6): 732-737.
15. Lazar M, Lieberman TW, Leopold IH. Hyperbaric oxygenation and corneal neovascularization in the rabbit. *Am J Ophthalmol* 1968; 66(1): 107-110.
16. Nylander G, Nordstrom H, Eriksson E. Effects of hyperbaric oxygen on oedema formation after a scald burn. *Burns Incl Therm Inj* 1984; 10(3): 193-196.
17. Richmond V, D'Aoust BG. Effects of intermittent hyperbaric oxygen on guinea pig lung elastin and collagen. *J Appl Physiol* 1976; 41(3): 295-301.
18. Saunders J, Bi C, Gottlieb L. The effects of hyperbaric oxygen therapy on cultured keratinocytes. *Undersea Biomed Res* 1989; 16(Suppl): 77.
19. Smith BA, Hosgood G, Hedlund CS. Omental pedicle used to manage a large dorsal wound in a dog. *J Small Anim Pract* 1995; 36(6): 267-270.
20. Spinadel L, Vymola F. Über den Einfluß von Hyperbaroxie und Antibiotika auf Brandwunden im Versuch. *Zentralbl Chir* 1969; 94(9): 296-298.
21. Stewart RJ, Mason S, Kemp M, Madrigal R, Cianci P, Yamaguchi KT. Hyperbaric oxygen treatment of burn wounds: Effect on ATP, phosphocreatine and collagen synthesis in an animal model. *Undersea Biomed Res* 1992; 19(Suppl): 55.
22. Tenenhaus M, Hansbrough JF, Zapata-Sirvent R, Neumann T. Treatment of burned mice with hyperbaric oxygen reduces mesenteric bacteria but not pulmonary neutrophil deposition. *Arch Surg* 1994; 129(12): 1338-1342.
23. Thom SR, Mendiguren I, Fisher D. Smoke inhalation-induced alveolar lung injury is inhibited by hyperbaric oxygen. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28(4): 175-179.
24. Weislow OS, Pakman LM. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by hyperbaric oxygen: Interaction with mouse peritoneal exudate cells. *Infect Immun* 1974; 10(3): 546-552.
25. Westphal M, Morita N, Enkhbaatar P, Murakami K, Traber L, Traber DL. Carboxyhemoglobin formation following smoke inhalation injury in sheep is

interrelated with pulmonary shunt fraction. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311(3): 754-758.

26. Yel'skii VN, Krivobok GK, Talalayenko AN, Zakharov VI. Disorders of autonomic control of microcirculation in explosion-induced coal-mine trauma: Experimental modeling, pathogenetic analysis, and pharmacological correction. *Neurophysiology* 2003; 35(6): 450-456.

**Ausschlusskriterium A2: Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation (n= 6)**

1. Brannen AL, Still J, Haynes M, Orlet H, Rosenblum F, Watkins P et al. A randomized prospective trial of hyperbaric oxygen in a referral burn center population. *Undersea Hyperb Med* 1995; 22(Suppl): 11.
2. Hammarlund C, Svedman C, Svedman P. Hyperbaric oxygen treatment of healthy volunteers with UV-irradiated blister wounds. *Undersea Biomed Res* 1990; 17(Suppl): 25-26.
3. Niu AKC, Chao C, Lee H, Lee AJ. Burns treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy: A comparative study in humans. *Undersea Biomed Res* 1990; 17(Suppl): 43.
4. Niu AKC. Burns treated with adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Jpn J Hyperb Med* 1994; 29(1): 23.
5. Ray CS, Green B, Cianci P. Hyperbaric oxygen therapy in burn patients with adult respiratory distress syndrome. *Undersea Biomed Res* 1989; 16(Suppl): 81.
6. Ray CS, Green B, Cianci P. Hyperbaric oxygen therapy in burn patients: Cost-effective adjuvant therapy. *Undersea Biomed Res* 1991; 18(Suppl): 77-78.

**Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt: Studie bezieht sich nicht auf Zielerkrankung (n= 136)**

1. Smoke inhalation injury. *Postgrad Med* 1988; 83(1): 47.
2. 16th Annual Meeting of the Wound-Healing-Society, Scottsdale, AZ, USA, May 14 - 17, 2006. *Wound Repair Regen* 2006; 14(2): A52-A90.
3. Abdullah MS, Al-Waili NS, Butler G, Baban NK. Hyperbaric oxygen as an adjunctive therapy for bilateral compartment syndrome, rhabdomyolysis and acute renal failure after heroin intake. *Arch Med Res* 2006; 37(4): 559-562.
4. Ainslie G. Inhalational injuries produced by smoke and nitrogen dioxide. *Respir Med* 1993; 87(3): 169-174.

5. Ares B, Casais JL, Dapena D, Lema M, Prieto JM. [Headache secondary to carbon monoxide poisoning]. *Rev Neurol* 2001; 32(4): 339-341.
6. Aydin A, Aktas S, Hafiz G, Kabakas F, Erer M, Bilgic B. The negative effect of hyperbaric oxygen therapy at the acute phase of electrochemical esophageal burn induced by button battery ingestion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68(7): 947-953.
7. Babul S, Rhodes EC. The role of hyperbaric oxygen therapy in sports medicine. *Sports Med* 2000; 30(6): 395-403.
8. Baud FJ, Barriot P, Toffis V, Riou B, Vicaut E, Lecarpentier Y et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med* 1991; 325(25): 1761-1766.
9. Bergin SM, Wraight P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
10. Bergonzelli V, Ruffa P, Friggeri L. [Considerations on toxic infection in burns]. *Minerva Chir* 1965; 20: 368-372.
11. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(2): 244-269.
12. Bradley D, Hicks RA, Lawes M, Sheppard CGW, Woolley R. The measurement of laminar burning velocities and Markstein numbers for iso-octane-air and iso-octane-n-heptane-air mixtures at elevated temperatures and pressures in an explosion bomb. *Combustion and Flame* 1998; 115(1-2): 126-144.
13. Braitberg G, Vanderpyl MMJ. Treatment of cyanide poisoning in Australasia. *Emerg Med* 2000; 12(3): 232-240.
14. Brusadelli S, Palma G, Di Pretoro L. [The problem of monitoring during therapeutic treatment in the hyperbaric chamber]. *Acta Anaesthesiol* 1968;(Suppl 8): 363.
15. Burnet H, Lucciano M, Jammes Y. Respiratory effects of cold-gas breathing in humans under hyperbaric environment. *Respir Physiol* 1990; 81(3): 413-423.
16. Cancio LC. Current concepts in the pathophysiology and treatment of inhalation injury. *Trauma* 2005; 7(1): 19-35.
17. Carl P, Reich H. Burns. *Curr Opin Anaesthesiol* 1998; 11(2): 181-184.

18. Carleton SC, Tomassoni AJ, Alexander JK. The cardiovascular effects of environmental traumas. *Cardiol Clin* 1995; 13(2): 257-278.
19. Chagnon A. [The anchor and the caduceus]. *Sem Hop* 1990; 66(3): 69-70.
20. Charlston-Goch D, Chadwick BL, Morrison RJS, Campisi A, Thomsen DD, Laurendeau NM. Laser-induced fluorescence measurements and modeling of nitric oxide in premixed flames of CO+H<sub>2</sub>+CH<sub>4</sub> and air at high pressures: I. Nitrogen fixation. *Combustion and Flame* 2001; 125(1-2): 729-743.
21. Chentsova EV, Boiko AV. [Corneal vascularization]. *Vestn Oftalmol* 1982;(4): 74-77.
22. Chou KJ, Fisher JL, Silver EJ. Characteristics and outcome of children with carbon monoxide poisoning with and without smoke exposure referred for hyperbaric oxygen therapy. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16(3): 151-155.
23. Cline KA, Turnbull TL. Clostridial myonecrosis. *Ann Emerg Med* 1985; 14(5): 459-466.
24. Couch L, Martin L, Rankin N. Near death episode after exposure to toxic gases from liquid manure. *N Z Med J* 2005; 118(1213): U1414.
25. Data PG, Silvestri GG, Bosco G, Rossitto F. Environment and asbestos treatment. *FASEB J* 2000; 14(4): A613
26. De la Grandmaison GL, Carlier R, Chretien F, De Truchis P, Orlikowski D, Gray F. 'Burnt out' varicella-zoster-virus encephalitis in an AIDS patient following treatment by highly active antiretroviral therapy. *Clin Radiol* 2005; 60(5): 613-617.
27. Denton AS, Maher EJ. Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons Ltd
28. Duplechain JK, White JA. Mucormycosis of the head and neck. *J La State Med Soc* 1989; 141(3): 9-13.
29. Durbin CG, Jr. Emergency respiratory care: Conference summary. *Respir Care* 1992; 37(7): 807-812.
30. Edlich RF, Winters KL, Woodard CR, Britt LD, Long WB, III. Massive soft tissue infections: Necrotizing fasciitis and purpura fulminans. *J Long Term Eff Med Implants* 2005; 15(1): 57-65.
31. Edmonds M. Diabetic foot ulcers: Practical treatment recommendations. *Drugs* 2006; 66(7): 913-929.

32. Fischer BH. Treatment of ulcers on the legs with hyperbaric oxygen. *J Dermatol Surg* 1975; 1(3): 55-58.
33. Florio M, Delfino M, Luongo C, Marmo M, Ruocco V. [Hyperbaric oxygen in the treatment of toxic epidermal necrolysis: Treatment of three new cases]. *G Ital Dermatol Venereol* 1997; 132(4): 271-274.
34. Fuketa T, Nagase F, Ishijima K, Fujishiro T. NSRR/RIA experiments with high-burnup PWR fuels. *Nuclear safety* 1996; 37(4): 328-342.
35. Gaglioti D, Andriani A, Colasanti U, Papa R, Villiva N, Riva C. Clinical aspects of bisphosphonate-associated oral osteonecrosis in patients with multiple myeloma. *Clin Cases Bone Miner Metab* 2006; 3(2): 192-197.
36. Gast T, Kowal-Vern A, An G, Hanumadass ML. Purpura fulminans in an adult patient with *Haemophilus influenzae* sepsis: Case report and review of the literature. *J Burn Care Res* 2006; 27(1): 102-107.
37. Gaul AL, Hart GB. Baromedical nursing combines critical, acute, chronic care. *AORN J* 1975; 21(6): 1038-1047.
38. Gracia R, Shepherd G. Cyanide poisoning and its treatment. *Pharmacotherapy* 2004; 24(10): 1358-1365.
39. Guy KML, Pimlott JK, Rogers M, Cross M. The new CO and smoke inhalation advisory service in the UK. *Indoor Built Environ* 1999; 8(3): 199-202.
40. Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Suspected cyanide poisoning in smoke inhalation: Complications of sodium nitrite therapy. *J Toxicol Clin Exp* 1989; 9(1): 3-9.
41. Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Toxic smoke inhalation. *Am J Emerg Med* 1989; 7(1): 121-122.
42. Hampson NB, Kramer CC, Dunford RG, Norkool DM. Accidental carbon monoxide poisoning resulting from indoor burning of charcoal briquets. *Undersea Hyperb Med* 1993; 20(Suppl): 22.
43. Hampson NB, Kramer CC, Dunford RG, Norkool DM. Carbon monoxide poisoning from indoor burning of charcoal briquets. *JAMA* 1994; 271(1): 52-53.
44. Handa PK, Tai DYH. Carbon monoxide poisoning: A five-year review at Tan Tock Seng Hospital, Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34(10): 611-614.
45. Hanquet M, Lamy M. [Hyperbaric oxygen therapy: General principles. Results]. *Rev Med Liege* 1969; 24(10): 408-412.

46. Hanquet M, Lamy M. [Hyperbaric oxygen therapy in a caisson using pure oxygen]. *Laval Med* 1971; 42(7): 647-667.
47. Hantson P, Benaissa L, Baud F. [Smoke poisoning]. *Presse Med* 1999; 28(35): 1949-1954.
48. Harris M, Young D. Hyperbaric medicine: A specialized mode of treatment that is gaining acceptance. *Indiana Med* 1987; 80(3): 258-261.
49. Hart GB, Strauss MB, Lennon PA, Whitcraft DD, III. Treatment of smoke inhalation by hyperbaric oxygen. *J Emerg Med* 1985; 3(3): 211-215.
50. Hasan S, Dodds P, Catling P. Hyperbaric oxygen therapy and diabetes. *Eur Pharm Contract* 2003; 96-99.
51. Hendricks PL, Hall DA, Hunter WL, Jr., Haley PJ. Extension of pulmonary O<sub>2</sub> tolerance in man at 2 ATA by intermittent O<sub>2</sub> exposure. *J Appl Physiol* 1977; 42(4): 593-599.
52. Heng MCY. Topical hyperbaric therapy for problem skin wounds. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19(8): 784-793.
53. Herman GD, Shapiro AB, Leikin J. Myonecrosis in carbon monoxide poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30(1): 28-30.
54. Hierl T, Nowak D. Welche Therapieoptionen sind bei der Rauchgasinhalation gesichert? *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130(50): 2912-2913.
55. Hofmann S. The painful bone marrow edema syndrome of the hip joint. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(4): 111-120.
56. Hoppe U, Klose R. Das Inhalationstrauma bei Verbrennungspatienten: Diagnostik und Therapie. *Intensivmed Notfallmed* 2005; 42(5): 425-439.
57. Hu MC, Shiah IS, Yeh CB, Chen HK, Chen CK. Ziprasidone in the treatment of delayed carbon monoxide encephalopathy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30(4): 755-757.
58. Ilano AL, Raffin TA. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest* 1990; 97(1): 165-169.
59. Ishihara H, Takahira Y, Muraoka M, Hashimoto H, Matsuki A, Hasegawa Y et al. [Does a high inspired oxygen concentration consistently play a key role in developing combustion in the airway during fiberoptic bronchoscopy guided laser treatment?A

- case of firing in the airway under total intravenous anesthesia]. *Masui* 2002; 51(12): 1359-1362.
60. Jaeger K, Ruschulte H, Heine J, Piepenbrock S. Kohlenmonoxidvergiftung. *Anaesthesiol Reanim* 2000; 25(3): 74-77.
  61. Johnson GD, Nogueira Araujo GM. A simple method of reducing the fading of immunofluorescence during microscopy. *J Immunol Methods* 1981; 43(3): 349-350.
  62. Jones R. Smoke inhalation: Assessing and managing patients. *Emerg Nurse* 2003; 11(7): 18-23.
  63. Julien H. [Smoke inhalation in mass burn casualties]. *Rev Int Serv Sante Forces Armees* 1992; 65(7-9): 238-242.
  64. Juurlink DN, Buckley NA, Stanbrook MB, Isbister GK, Bennett M, McGuigan MA. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
  65. Kawada N, Ochiai N, Kuzuhara S. Diffusion MRI in acute carbon monoxide poisoning. *Intern Med* 2004; 43(7): 639-640.
  66. Kirk MA, Gerace R, Kulig KW. Cyanide and methemoglobin kinetics in smoke inhalation victims treated with the cyanide antidote kit. *Ann Emerg Med* 1993; 22(9): 1413-1418.
  67. Koschel MJ. Where there's smoke, there may be cyanide. *Am J Nurs* 2002; 102(8): 39-42.
  68. Kovac AL. Diagnosis and treatment of smoke inhalation injuries. *Anesthesiol Rev* 1994; 21(3): 93-100.
  69. Kulling P. Hospital treatment of victims exposed to combustion products. *Toxicol Lett* 1992; 64-65(Spec No): 283-289.
  70. Kuncir EJ, Tillou A, St Hill CR, Petrone P, Kimbrell B, Asensio JA. Necrotizing soft-tissue infections. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21(4): 1075-1087.
  71. Kuo DC, Jerrard DA. Environmental insults: Smoke inhalation, submersion, diving, and high altitude. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21(2): 475-497.
  72. Kurtz J, Vulcan T, Steinberg TA. Emission spectra of burning iron in high-pressure oxygen. *Combustion & Flame* 1996; 104(4): 391-400.

73. Kutting B, Tomandl B, Drexler H. Prevention of work-related decompression illness events by detection of a cardiac right-to-left shunt. *Scand J Work Environ Health* 2004; 30(4): 331-333.
74. Lam SP, Fong SY, Kwok A, Wong T, Wing YK. Delayed neuropsychiatric impairment after carbon monoxide poisoning from burning charcoal. *Hong Kong Med J* 2004; 10(6): 428-431.
75. Lee AC, Ou Y, Lam SY, So KT, Kam CW. Non-accidental carbon monoxide poisoning from burning charcoal in attempted combined homicide-suicide. *J Paediatr Child Health* 2002; 38(5): 465-468.
76. Lobig Martinez A, D'Aubaterre F. [Carbon monoxide poisoning and smoke inhalation accidents]. *Informe Medico* 2003; 5(2): 71-77.
77. Martens F, Grajetzki H. Toxikologischer Notfall: Bewusstloses Brandopfer. *Notarzt* 2003; 19(6): 233-234.
78. Matera P. Inhalation injuries at the fire scene. *JEMS* 1996; 21(9): 60-62.
79. Matharu MS, Goadsby PJ. Cluster headache: Focus on emerging therapies. *Expert Rev Neurother* 2004; 4(5): 895-907.
80. Matzi V, Maier A, Sankin O, Lindenmann J, Rehak P, Smolle-Juttner FM. 5-Aminolaevulinic acid compared to polyhematoporphyrin photosensitization for photodynamic therapy of malignant bronchial and esophageal stenosis: Clinical experience. *Photodiagn Photodyn Ther* 2004; 1(2): 137-143.
81. McGee EJ. Necrotizing fasciitis: Review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Crit Care Nurs Q* 2005; 28(1): 80-84.
82. McMurray B, Seger S, Bonfiglio F, McKinney P, Murray L, Lynch JB. Criteria used to recommend HBO in carbon monoxide poisoning: A survey of poison centers, burn centers and HBO centers. *Vet Hum Toxicol* 1994; 36(4): 344.
83. Megarbane B, Chaiba D, Baud F. [Update on poisoning from smoke inhalation]. *Environ Risques Sante* 2002; 1(4): 241-249.
84. Mehta SR, Niyogi M, Kasthuri AS, Dubal U, Bindra S, Prasad D et al. Carbon monoxide poisoning. *J Assoc Physicians India* 2001; 49(6): 622-625.
85. Meyer GW, Hart GB, Strauss MB. Hyperbaric oxygen therapy for acute smoke inhalation injuries. *Postgrad Med* 1991; 89(1): 221-223.

86. Miguel C, Piccione J, Filomia A, Ruiz P, Cortes C, Couto M. [Generalized pyoderma gangrenosum: Clinical and surgical treatment]. *Prensa Med Argent* 1997; 84(10): 1007-1010.
87. Moon RE, Piantadosi CA. Carbon monoxide poisoning in smoke inhalation. *J Clin Anesth* 1990; 2(4): 288-290.
88. Murphy JV, Banwell PE, Roberts AH, McGrouther DA. Frostbite: Pathogenesis and treatment. *J Trauma* 2000; 48(1): 171-178.
89. Myers RA, Snyder SK, Majerus TC. Cutaneous blisters and carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1985; 14(6): 603-606.
90. Nylander G. Tissue ischemia and hyperbaric oxygen treatment: An experimental study. *Acta Chir Scand Suppl* 1986; 533: 1-109.
91. O'Toole K. Hyperbaric oxygen therapy and chronic refractory osteomyelitis. *Oper Tech Orthop* 2002; 12(4): 282-285.
92. Orion E, Matz H, Ruocco V, Wolf R. Parasitic skin infestations II, scabies, pediculosis, spider bites: Unapproved treatments. *Clin Dermatol* 2002; 20(6): 618-625.
93. Paci E, Marchi M. Intrinsic compressibility and volume compression in solvated proteins by molecular dynamics simulation at high pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(21): 11609-11614.
94. Pallua N, Noah EM, Radke A. Inhalationstrauma bei Verbrennungen. *Intensivmed Notfallmed* 2000; 37(4): 284-292.
95. Papin J, Balourdet M, Lemoine F, Lamare F, Frizonnet JM, Schmitz F. French studies on high-burnup fuel transient behavior under RIA conditions. *Nucl Saf* 1996; 37(4): 289-327.
96. Perrone J, Hoffman RS, Kirk MA, Gerace R, Kulig KW. Use of sodium nitrite needs further investigation. *Ann Emerg Med* 1994; 24(3): 539-540.
97. Petrovskii BV. [Current status of esophageal surgery]. *Khirurgiia (Sofiia)* 1985; 38(2): 1-10.
98. Poljacki M, Jovanovic M, Matovic L, Lugonja B, Gajic B, Ros T. Topical photodynamic therapy. *Arch Oncol* 2006; 14(1-2): 39-44.
99. Proudfoot AT. Carbon monoxide poisoning: Recent advances. *Acta Clin Belg Suppl* 1990; 13: 61-68.

100. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain [Cochrane Review]. Cochrane Database Syst Rev 2002; Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
101. Quinto CM, Rencricca NJ, Coleman RM, Altschule MD, Weiner EJ, Osmolski TV et al. Hyperbaric oxygen toxicity modulation by ascorbic acid. Clin Res 1989; 37(1): 104A.
102. Raleigh G, Rivard R, Fabus S. Air-activated chemical warming devices: Effects of oxygen and pressure. Undersea Hyperb Med 2005; 32(6): 445-449.
103. Ratzenhofer-Komenda B, Offner A, Quehenberger F, Klemen H, Berger J, Fadai JH et al. Hemodynamic and oxygenation profiles in the early period after hyperbaric oxygen therapy: An observational study of intensive-care patients. Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47(5): 554-558.
104. Räkel A, Huot C, Ekoé JM. Canadian Diabetes Association technical review: The diabetic foot and hyperbaric oxygen therapy. Can J Diab 2006; 30(4): 411-421.
105. Riley B, Mahoney P. Editorial. Curr Anaesth Crit Care 2002; 13(5): 237-238.
106. Ross JC, Cianci P. Barotitis media resulting from hyperbaric oxygen therapy: A retrospective study of 395 consecutive cases. Undersea Biomed Res 1990; 17(Suppl): 102-103.
107. Rudakov BI. [Use of hyperbaric oxygen in experimental burns]. Eksp Khir Anesteziol 1971; 16(4): 82-86.
108. Ruddy RM. Smoke inhalation injury. Pediatr Clin North Am 1994; 41(2): 317-336.
109. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, Jones K, Cooper DJ, Millar IL et al. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: A randomised controlled clinical trial. Med J Aust 1999; 170(5): 203-210.
110. Schnabel KH, Schulz V, Schmidt W. [Physiological and pathophysiological reactions of the lungs upon hypoxia ventilation as basis of oxygen therapy]. Anaesthesist 1974; 23(4): 186-191.
111. Sheffield PJ, Desautels DA. Hyperbaric and hypobaric chamber fires: A 73-year analysis. Undersea Hyperb Med 1997; 24(3): 153-164.
112. Sivaprasad S, Bunce C, Patel N. Non-steroidal anti-inflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery [Cochrane Review]. Cochrane Database Syst Rev 2004; Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.

113. Skogstad M, Bast-Pettersen R, Tynes T, Bjørnsen D, Aaserud O. [Hyperbaric oxygen treatment: Illustrated by the treatment of a patient with retinitis pigmentosa]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994; 114(21): 2480-2483.
114. Smith-Slatas CL, Bourque M, Salazar JC. Clostridium septicum infections in children: A case report and review of the literature. *Pediatrics* 2006; 117(4): e796-e805.
115. Smith DD. Acute inhalation injury. *Clin Pulm Med* 1999; 6(4): 224-235.
116. Snowise M, Dexter WW. Cold, wind, and sun exposure: Managing and preventing skin damage. *Phys Sportsmed* 2004; 32(12): 26-32.
117. Snyder RJ. Treatment of nonhealing ulcers with allografts. *Clin Dermatol* 2005; 23(4): 388-395.
118. Spalding MJ, Krier H, Burton RL. Boron suboxides measured during ignition and combustion of boron in shocked Ar/F/O<sub>2</sub> and Ar/N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> mixtures. *Combustion and Flame* 2000; 120(1-2): 200-210.
119. Stewart RJ, Mason SW, Taira MT, Hasson GE, Naito MS, Yamaguchi KT. Effect of radical scavengers and hyperbaric oxygen on smoke-induced pulmonary edema. *Undersea Hyperb Med* 1994; 21(1): 21-30.
120. Stone HB, McBride WH, Coleman CN. Modifying normal tissue damage postirradiation: Report of a workshop sponsored by the Radiation Research Program, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, September 6-8, 2000. *Radiat Res* 2002; 157(2): 204-223.
121. Takigawa H, Kowa H, Kitayama M, Doi S, Araga S, Nakashima K. [Manifestation of primary biliary cirrhosis and Basedow's disease caused by exposure to carbon monoxide in a patient with HTLV-1 associated myelopathy]. *Rinsho Shinkeigaku* 2000; 40(4): 344-349.
122. Thomas S, Humphries J, Fear-Price M. The role of moist wound healing in the management of meningococcal skin lesions: A case study. *World wide wounds* 1999;
123. Thomsen DD, Kuligowski FF, Laurendeau NM. Modeling of NO formation in premixed, high-pressure methane flames. *Combustion and Flame* 1999; 119(3): 307-318.
124. Tibbles PM, Perrotta PL. Treatment of carbon monoxide poisoning: A critical review of human outcome studies comparing normobaric oxygen with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1994; 24(2): 269-276.

125. Tomaszewski C. Carbon monoxide poisoning: Early awareness and intervention can save lives. *Postgrad Med* 1999; 105(1): 39-52.
126. Varon J, Marik PE, Fromm RE, Jr., Gueler A. Carbon monoxide poisoning: A review for clinicians. *J Emerg Med* 1999; 17(1): 87-93.
127. Waisbren BA. Simultaneous multiple organ support. *Hosp Pract* 1976; 11(5): 102-112.
128. Walker AR. Emergency department management of house fire burns and carbon monoxide poisoning in children. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8(3): 239-242.
129. Wiest R, Rath HC. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(3): 397-425.
130. Williams JC, Moon RE, Camporesi EM, Georgiade GS. Hyperbaric therapy of necrotizing infections. *Undersea Biomed Res* 1988; 15(Suppl): 44.
131. Woosnam J. Rescue call: Firefighter, save my child! *Emergency* 1995; 27(6): 46-50.
132. Wu HM, Ratsep M, Young CS, Jankowiak R, Blankenship RE, Small GJ. High-pressure and stark hole-burning studies of chlorosome antennas from *Chlorobium tepidum*. *Biophys J* 2000; 79(3): 1561-1572.
133. Yamaguchi KT, Stewart RJ, Wang HM, Hudson SE, Vierra M, Akhtar A et al. Measurement of free radicals from smoke inhalation and oxygen exposure by spin trapping and ESR spectroscopy. *Free Radic Res Commun* 1992; 16(3): 167-174.
134. Yan Y, Qin W, Liu H. [Technical ensurement of fire-proof in hyperbaric oxyger chambers]. *Sheng Wu I Hsueh Kung Cheng Hsueh Tsa Chih* 1999; 16(4): 524-526.
135. Zellner R, Simko S. Infektionsbekämpfung auf der Brandwunde. *Hefte Unfallheilkd* 1973; 114: 140-143.
136. Zhu C, Zhang F, Lei MP, Oswald T, Lineaweaver WC. Clinical case experience using microsurgical venous flaps for soft-tissue coverage of the lower extremity. *J Reconstr Microsurg* 2003; 19(3): 173-177.

**Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt: Studie verwendet nicht die zu prüfende Intervention (n= 19)**

1. Biver A, Fillet G, Demelenne A. [Coagulase positive staphylococci isolated from victims of severe burns]. *Acta Chir Belg* 1971; 70(8): 696-714.
2. Cabral L, Diogo C, Riobom F, Teles L, Cruzeiro C. [Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell syndrome): A pathology for burn units]. *Acta Med Port* 2004; 17(2): 129-140.

3. Carleton SC. Cardiac problems associated with burns. *Cardiol Clin* 1995; 13(2): 257-262.
4. Davies DM. Gas gangrene as a complication of burns. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1979; 13(1): 73-75.
5. Demling RH, Chen C. Pulmonary function in the burn patient. *Semin Nephrol* 1993; 13(4): 371-381.
6. Gueugniaud PY, Bertin-Maghit M. [Emergency anesthesia in burn patients: Prehospital and intrahospital settings]. *J Eur Urgences* 1997; 10(2): 59-67.
7. Heimbach D. What's new in general surgery: Burns and metabolism. *J Am Coll Surg* 2002; 194(2): 156-164.
8. Hodous TK, Washenitz F, Newton B. Occupational burns from oxygen resuscitator fires: The hazard of aluminum regulators. *Am J Ind Med* 2002; 42(1): 63-69.
9. Jia CY. [Lay stress on research of wound healing to upgrade burn management]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2003; 19(6): 323-325.
10. Kaufman T, Alexander JW, MacMillan BG. Topical oxygen and burn wound healing: A review. *Burns* 1983; 9(3): 169-173.
11. Lewis SR. Plastic surgery and burns. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 128(2): 312-315.
12. Lord WD. Burns management in children. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 1997; 11(3): 407-426.
13. Madden MR, Finkelstein JL, Goodwin CW. Respiratory care of the burn patient. *Clin Plast Surg* 1986; 13(1): 29-38.
14. McCunn M, Reynolds HN, Cottingham CA, Scalea TM, Habashi NM. Extracorporeal support in an adult with severe carbon monoxide poisoning and shock following smoke inhalation: A case report. *Perfusion* 2000; 15(2): 169-173.
15. Mellor J. Life threatening explosion of oxygen regulator. *Update Anaesth* 2005;(19): 2-3.
16. Merrel P, Mayo D. Inhalation injury in the burn patient. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004; 16(1): 27-38.
17. Namias N, Varas RP, Ward CG. The effects of maggot debridement therapy (MDT) in a problematic burn wound. *J Burn Care Rehabil* 1999; 20(1 Pt 2): S234.

18. Sobrinho AG. A Cellulose pellicle in the treatment of second and third degree burns. *Rev Bras Cir* 1989; 79(1): 45-51.
19. Wasiak J, Cleland H. Topical negative pressure for partial thickness burns [Cochrane Review]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.

**Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt: Studie verfügt über keine parallele Kontrollgruppe (n= 71)**

1. The uses of O2 under pressure... hyperbaric oxygen. *Emerg Med* 1986; 18(5): 32-44.
2. An overview of hyperbaric medicine. *Patient Care* 2000; 34(13): 122-124.
3. Accepted indications for hyperbaric therapy. *SPUMS J* 2003; 33(2): 111-112.
4. Aanderud L, Seland JH, Molvaer OI. [Hyperbaric oxygen therapy]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994; 114(21): 2467-2468.
5. Alekseev GK. [Oxygen therapy in the practice of the military therapist: a review of the literature]. *Voen Med Zh* 1974;(1): 24-29.
6. Baers HA. Otologic aspects of ear burns. *Am J Otol* 1981; 2(3): 235-242.
7. Balledux J, McCurry T, Zieger M, Coleman JJ, Sood R. Pneumatosis Intestinalis in a burn patient: Case report and literature review. *J Burn Care Res* 2006; 27(3): 399-403.
8. Barr PO, Duner H. [Hyperbaric oxygen therapy]. *Lakartidningen* 1970; 67(32): 3538-3539.
9. Berg E, Barth E, Clarke D, Dooley L. The use of adjunctive hyperbaric oxygen in treatment of orthopedic infections and problem wounds: An overview and case reports. *J Invest Surg* 1989; 2(4): 409-421.
10. Broughton G, II, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: An overview. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(7 Suppl): 1e-32e.
11. Chew HE, Hanson GC, Slack WK. Hyperbaric oxygenation. *Br J Dis Chest* 1969; 63(3): 113-139.
12. Cianci P, Lueders H, Lee H, Shapiro R, Green B, Williams C. Hyperbaric oxygen and burn fluid requirements: Observations in 16 patients with 40-80% TBSA burns. *Undersea Biomed Res* 1988; 15(Suppl): 14.

13. Cianci P, Ray CS, Petrone G. Outcome studies: A paradigm for survival. *Undersea Hyperb Med* 1993; 20(Suppl): 44.
14. Constable JD. The state of burn care: Past, present and future. *Burns* 1994; 20(4): 316-324.
15. Dewhurst AT, Tighe SQM, Charters P. Hyperbaric oxygen therapy. *Br J Anaesth* 2000; 85(4): 656-658.
16. Dimitradou E, Detsi I, Zachariadis B, Petrikkos G, Panayiotidis P. Favorable outcome in patients with hematological malignancies, neutropenia and severe infections after HyperBaric Oxygenation (HBO). *Blood* 2001; 98(11 Part 2): 211b.
17. Ferrari HA. Burns, hyperbaric oxygenation, blood transfusion and religion. *Undersea Biomed Res* 1991; 18(Suppl): 101.
18. Germonpre P, Reper P, Duinslaeger I, Vanderkelen A. Hyperbaric oxygen and piracetam prevent early deepening of burn wounds. In: Sipinen S, Leiniö M (Ed). *XXIst Annual Meeting of EUBS on Diving and Hyperbaric Medicine*. Helsinki: Finnish Society of Diving and Hyperbaric Medicine; 1995. S. 276.
19. Ginzburg RL, Shaposhnikov I, Kotel'nikov LM, Rudakov BI. [Clinical use of hyperbaric oxygenation]. *Khirurgiia (Mosk)* 1972; 48(3): 108-112.
20. Gismondi A, Colonna S. [Hospital applications of hyperbaric oxygenation]. *Minerva Anestesiol* 1991; 57(5): 241-250.
21. Greenberg DA, Messina V, Reichow W, MacLean C. Hyperbaric oxygen: Exciting new clinical results. *RN* 1979; 42(9): 52-57.
22. Grim PS, Nahum A, Gottlieb L, Wilbert C, Hawe E. Lack of measurable oxidative stress during HBO therapy in burn patients. *Undersea Biomed Res* 1989; 16(Suppl): 22.
23. Gross D, Gozal Y, Eldad A, Israeli A. [Effect of hyperbaric oxygen treatment in the management of carbon monoxide poisoning]. *Harefuah* 1992; 122(9): 585-587.
24. Grube BJ, Marvin JA, Heimbach DM. Therapeutic hyperbaric oxygen: Help or hindrance in burn patients with carbon monoxide poisoning? *J Burn Care Rehabil* 1988; 9(3): 249-252.
25. Grube BJ. Therapeutic hyperbaric oxygen: Help or hindrance in burn patients with carbon monoxide poisoning? *J Burn Care Rehabil* 1989; 10(3): 285.
26. Gruber RP, Brinkley FB, Amato JJ, Mendelson JA. Hyperbaric oxygen and pedicle flaps, skin grafts, and burns. *Plast Reconstr Surg* 1970; 45(1): 24-30.

27. Gupta V, Vijay S, Gupta R, Koul S. Hyperbaric oxygen therapy. *JK Pract* 2005; 12(1): 44-47.
28. Han SF, Li ZX. Experience in rehabilitation care intervention to 15 burned patients with diabetes mellitus. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2002; 6(8): 1227
29. Hartwig J, Kirste G. Experimentelle Untersuchungen über die Revaskularisierung von Verbrennungswunden unter hyperbarer Sauerstofftherapie. *Zentralbl Chir* 1974; 99(35): 1112-1117.
30. Ikeda K, Shigemitsu Y, Ito A, Hashimoto A. Hot water burns during an excursion dive in a 400 m saturation dive. In: *Diving and hyperbaric medicine: Proceedings of the XXIII Annual Scientific Meeting of the European Underwater and Baromedical Society, 1997, Bled, Slovenia*. Ljubljana: Biomed. S. 124-126.
31. Jain KK. Letter to the editor. *Mil Med* 1990; 155(1): A10.
32. Kindwall EP. Uses of hyperbaric oxygen therapy in the 1990s. *Cleve Clin J Med* 1992; 59(5): 517-528.
33. Klein DG, Fritsch DE, Amin SG. Wound infection following trauma and burn injuries. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1986; 7(4): 627-642.
34. Lamy M, Hanquet M. [Hyperbaric oxygenotherapy: 1st applications]. *Acta Anaesthesiol Belg* 1968; 19(1): 46-82.
35. Lind F. Clinical hyperbaric medicine: An introductory review. In: *Proceedings of the XIXth Annual meeting of EUBS on Diving and Hyperbaric Medicine, Trondheim, Norway, August 17-20, 1993*. Trondheim: Sintef Unimed. S. 110-120.
36. Lloyd JR. Thermal trauma: Therapeutic achievements and investigative horizons. *Surg Clin North Am* 1977; 57(1): 121-138.
37. MacFarlane C, Cronje FJ, Benn CA. Hyperbaric oxygen in trauma and surgical emergencies. *J R Army Med Corps* 2000; 146(3): 185-190.
38. Matthys H. Gefahren und Nutzen der Anwendung supranormaler Sauerstoffdrucke beim Menschen. *Therapiewoche* 1981; 31(24): 4214-4217.
39. McCarthy PM. Commentary on fundamentals of hyperbaric oxygen therapy. *Nurs Scan Res* 1993; 6(4): 22.
40. Melamed Y, Ziser A, Bitterman C. [Hyperbaric oxygen therapy: Principles and mechanisms]. *Harefuah* 1986; 110(2): 81-86.

41. Mielke L, Hargasser S, Entholzner E, Breinbauer B, Kling M, Hipp R. Erweiterung der Indikationen für die HBO: Gegenwärtige Entwicklung und Stand der klinischen Erprobung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31(2): 106-108.
42. Milione VR, Kanat IO. Burns: A review of the pathophysiology, treatment, and complications of thermal injury. *J Foot Surg* 1985; 24(5): 373-382.
43. Myers RA, Baker T, Cowley RA. Hyperbaric medicine: State of the art, 1979. *Am Surg* 1982; 48(9): 487-494.
44. Neubauer R. Hyperbaric oxygen therapy beats... carbon monoxide poisoning, decompression sickness, broken bones, gangrene, multiple sclerosis, severe burns. *Bottom Line Health* 1998; 12(5): 13-14.
45. Newland GM, Wolf LR, Bishop JA, Hamilton GC. Objectives to direct the training of emergency medicine residents on off-service rotations: Hyperbaric medicine. *J Emerg Med* 1993; 11(4): 485-490.
46. Ninikoski J. Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg* 1977; 4(3): 361-374.
47. Noble R, Grossman R. Therapeutic HBO: Help or hindrance in burn patients with CO poisoning? *J Burn Care Rehabil* 1988; 9(6): 581.
48. Pham TN, Gibran NS. Thermal and electrical injuries. *Surg Clin North Am* 2007; 87(1): 185-206.
49. Phillips TJ. Hyperbaric oxygen therapy: A therapy in search of a disease? *Dermatol Surg* 2000; 26(12): 1167-1169.
50. Phillips YY. Primary blast injuries. *Ann Emerg Med* 1986; 15(12): 1446-1450.
51. Rowe K. Hyperbaric oxygen therapy: What is the case for its use? *J Wound Care* 2001; 10(4): 117-121.
52. Ruocco V, Bimonte D, Luongo C, Florio M. Hyperbaric oxygen treatment of toxic epidermal necrolysis. *Cutis* 1986; 38(4): 267-271.
53. Sahni T, Singh P, John MJ. Hyperbaric oxygen therapy: Current trends and applications. *J Assoc Physicians India* 2003; 51(3): 280-284.
54. Sauer D, Riedeberger J, Bohland W, Rose E, Pietsch G. Möglichkeiten und Grenzen bei der Behandlung schwerer Verbrennungsverletzungen. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1976; 70(11): 561-567.

55. Seiler JG, III, Olvey SP. Compartment syndromes of the hand and forearm. *J Am Soc Surg Hand* 2003; 3(4): 184-198.
56. Staley M, Richard R. Management of the acute burn wound: An overview. *Adv Wound Care* 1997; 10(2): 39-44.
57. Stewart P, Zearbaugh C. Factors influencing stress in burns patients during the hyperbaric treatment program. *Undersea Biomed Res* 1988; 15(Suppl): 37.
58. Stewart RJ, Cianci P, Yamaguchi KT, Knost PM, Mason S, Samadani S et al. Effect of hyperbaric oxygen on ATP in burn injured skin. *Undersea Biomed Res* 1988; 15(Suppl): 38.
59. Stewart RJ, Yamaguchi KT, Mason S, Roshdiah B. Tissue ATP levels in burn injured skin treated with hyperbaric oxygen. *Undersea Biomed Res* 1989; 16(Suppl): 53.
60. Stone A. Hyperbaric oxygen treatment for wounds. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101(6): 1738-1739.
61. Swanson K. The role of hyperbaric oxygen therapy in wound healing. *World Counc Enterostomal Ther J* 1998; 18(1): 7-11.
62. Trop M. Das brandverletzte Kind: Teil I. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150(10): 1238-1251.
63. Wallach SG, Taylor JM, Strauch B. Hyperbaric oxygen therapy. *Burns* 1996; 22(5): 425.
64. Wasiak J, Cleland H. How relevant and useful is the Cochrane Library as a resource for evidence in burn care, practice, and management? *J Burn Care Res* 2006; 27(3): 386-393.
65. Wattel F, Pellerin P, Mathieu D, Patenotre P, Coget JM, Schoofs M et al. [Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of wounds, in plastic and reconstructive surgery]. *Ann Chir Plast Esthet* 1990; 35(2): 141-146.
66. Wattel F, Mathieu D, Nevriere R. [Indications for hyperbaric oxygen therapy: Organization of the treatment unit. Training of personnel]. *Bull Acad Natl Med* 1996; 180(5): 949-963.
67. Weaver LK. Burns and metabolism. *J Am Coll Surg* 2004; 199(5): 836-837.
68. Weiss LD, Van Meter KW. The applications of hyperbaric oxygen therapy in emergency medicine. *Am J Emerg Med* 1992; 10(6): 558-568.

69. Workman WT, Calcote RD. Hyperbaric oxygen therapy and combat casualty care: A viable potential. *Mil Med* 1989; 154(3): 111-115.
70. Yamaguchi KT, Hoffman C, Stewart RJ, Cianci P. Effect of oxygen on burn wound tissue levels of ATP and collagen. *Undersea Biomed Res* 1990; 17(Suppl): 65.
71. Zuck D. An unusual postoperative burn. *Anaesthesia* 2004; 59(11): 1142-1143.

### **Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten**

1. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Hyperbaric oxygen therapy in Quebec. Montréal: AÉTMIS; 2001.
2. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung". Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO): Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen der Jahre 1999 und 2000 zur Bewertung der Hyperbaren Sauerstofftherapie gemäß §135 Abs.1 SGB V. Köln: Kassenärztliche Bundesvereinigung; 2000.
3. Gill AL, Bell CNA. Hyperbaric oxygen: Its uses, mechanisms of action and outcomes. QJM 2004; 97(7): 385-395.
4. Guo S, Counte MA, Romeis JC. Hyperbaric oxygen technology: An overview of its applications, efficacy, and cost-effectiveness. Int J Technol Assess Health Care 2003; 19(2): 339-346.
5. Hailey D. Hyperbaric oxygen therapy: Recent findings on evidence for its effectiveness. Update. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 2003.
6. Medicare Services Advisory Committee. Hyperbaric oxygen therapy. Canberra: MSAC; 2000.
7. Mitton C, Hailey D. Hyperbaric oxygen treatment in Alberta. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 1998.
8. Saunders P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of carbon monoxide poisoning, osteoradionecrosis, burns, skin grafts and crush injury. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration, University of Birmingham; 2000.
9. Saunders PJ. Hyperbaric oxygen therapy in the management of carbon monoxide poisoning, osteoradionecrosis, burns, skin grafts, and crush injury. Int J Technol Assess Health Care 2003; 19(3): 521-525.
10. Villanueva E, Bennett MH, Wasiak J, Lehm JP. Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns [Cochrane Review]. Cochrane Database Syst Rev 2004; Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.

**Anhang D: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen an Hand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

**Externe Sachverständige, Berichterstellung**

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
PD Dr. med. Stefan Sauerland	nein							
Dr. med. Marc-Christian Rösler	nein							

**Externe Sachverständige, externes Review**

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
PD Dr. med. Michael Steen	nein							

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>2</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>3</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>4</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>5</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>2</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>3</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>4</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>5</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?