



**Berichtsplan
zum Bericht**

„Hyperbare Sauerstofftherapie bei Brandwunden“

[Auftrag N06/01-A]

Version 1.0

Stand: 18.12.2006

Thema: Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur hyperbaren Sauerstofftherapie bei Brandwunden

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 03.02.2006

Interne Auftragsnummer: N06/01-A

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

E-Mail: Berichte@iqwig.de

Der vorliegende Berichtsplan dient der Erstellung einer Nutzenbewertung. Diese Bewertung erfolgt unter Beteiligung externer Sachverständiger. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen offenzulegen. Das Institut wird von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potentieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben werden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete dreiköpfige Gremium des Instituts bewertet. Es dürfen keine Interessenkonflikte festgestellt werden, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden könnten.

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.

Zu dem vorliegenden Berichtsplan können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung (Amendment) des Berichtsplans führen können. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen wird auf den Internetseiten des Institutes auftragsbezogen angegeben.

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Hyperbare Sauerstofftherapie bei Brandwunden. Berichtsplan N06/01-A. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Dezember 2006.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	v
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	vi
1 HINTERGRUND	1
1.1 Brandwunden.....	1
1.2 Grundlagen der hyperbaren Sauerstofftherapie.....	4
1.3 Hyperbare Sauerstofftherapie bei Verbrennungen	6
1.4 Behandlungsziele	7
2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG	8
3 KRITERIEN FÜR DEN EINSCHLUSS VON STUDIEN IN DIE UNTERSUCHUNG	9
3.1 Population	9
3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	9
3.3 Zielgrößen	9
3.4 Studientypen	10
3.5 Sonstige Studiencharakteristika	10
3.6 Ein-/Ausschlusskriterien.....	11
4 INFORMATIONSBESCHAFFUNG.....	12
5 INFORMATIONSBEWERTUNG	14
6 INFORMATIONSSYNTHESE UND -ANALYSE	15
6.1 Meta-Analyse	15
6.2 Sensitivitätsanalyse.....	15
6.3 Subgruppenanalyse	15
7 LITERATURVERZEICHNIS	16
ANHANG A: ZEITPLAN	16

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
ABSI	Abbreviated Burn Severity Index
ATA	Atmosphäre absolut (1 ATA = 0,98 bar = 98,7 kPa)
CCT	Clinical Controlled Trial
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
DORCTIHM	The Database of Randomized Controlled Trials In Hyperbaric Medicine
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
RCT	Randomized Controlled Trial
TBSA	Total Burn Surface Area (insgesamt verbrannte Körperoberfläche)

1 HINTERGRUND

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 durch den G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.12.2005.

1.1 Brandwunden

Brandwunden können als Unterbrechungen der Hautintegrität (d. h. der Epidermis) definiert werden, die durch 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 vom Grad I und Grad IIa bei weitem überwiegen. Erst bei Verbrennungen ab Grad IIb kommt es regelhaft zur Narbenbildung.

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

Grad	Äußeres Erscheinungsbild	Ausheilung
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. 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]. 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 [6].

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) [7]. Zahlreiche Studien haben die gute prognostische Wertigkeit des ABSI im Hinblick auf Komplikationsraten und Mortalität belegt [8-13]. Patienten mit einem ABSI-Wert von 9 oder mehr haben im Mittel eine nur noch 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 [14].

Tabelle 2: Der Abbreviated Burn Severity Index (ABSI) nach Tobiasen et al. [7]¹

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

¹ Maximal kann ein Wert von 18 Punkten erreicht werden.

Die Therapie von Verbrennungswunden hängt sehr stark vom Ausmaß der Verbrennungen und dem Allgemeinzustand des Patienten ab [15]. 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 [16,17].

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 (operative Entfernung von Wundschorf) indiziert sein, bei der der Verbrennungsschorf zickzackartig inzidiert wird [18]. Eine Entfernung nekrotischen Gewebes 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 [19].

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 [16,20]. 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 [21], 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 führt die schwere Verbrennung durch die initiale Schocksituation und die fortgesetzte Freisetzung von Entzündungsmediatoren („Hyperinflammation“) zu einer klinisch relevanten Einschränkung der Immunabwehr des Körpers [22]. 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, so dass dann Bakterien, Viren oder Pilze in die Blutbahn gelangen. Dieser Zustand, der zu einer so genannten 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 %) 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 [23,24]. 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 gepresst, 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 [25].

Die hyperbare Sauerstofftherapie führt zu einer Sauerstoffübersättigung des Blutplasmas und des Hämoglobins, 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 zusammensetzt aus den Partialdrücken der einzelnen Gase des Gemisches.

- Löslichkeit von Gasen in Flüssigkeiten

Das physikalische Gesetz von Henry der Löslichkeit von Gasen in Flüssigkeiten liegt diesem Prinzip zugrunde. 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 für das Hämoglobin durch Obstruktionen nicht zugänglich sind. Durch die Anhebung des Sauerstoffpartialdrucks in den Körpergeweben soll die Sauerstoffversorgung maximiert werden, und dadurch die Funktionsfähigkeit des Gewebes verbessert werden [23,24,26].

In der Folge der Hyperoxygenation kommt es teilweise zu einer reaktiven Vasokonstriktion (d. h. Engstellung der Gefäße), die über die Reduktion des einströmenden Flüssigkeitsvolumens Ödeme reduzieren kann [27,28]. Die hyperbare Sauerstofftherapie verursacht vor allem in gesundem Gewebe eine schnelle Vasokonstriktion, die aber durch den erhöhten Sauerstoffgehalt im Plasma ausgeglichen wird, so dass 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 [23].

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. Wucherung) 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 Angiogenese positiv beeinflusst wird, ist noch unklar, welchen Einfluss die durch die hyperbare Sauerstofftherapie verursachte Hyperoxie (d. h. Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks) auf diesen Prozess hat [23]. In der Literatur wird beschrieben, dass eine Hyperoxie ähnliche biochemische Prozesse wie die Hypoxie auslösen und somit auch die Angiogenese positiv beeinflussen kann [29]. Allerdings gibt es widersprüchliche Studienergebnisse, die diese Hypothese in Frage stellen. Da die vorhandenen Daten vor allem auf Tier- und In-Vitro-Studien beruhen, steht ein abschließendes Bild diesbezüglich noch aus [30,31].

Des Weiteren wird im Bereich der Infektionsabwehr der hyperbaren Sauerstofftherapie eine Steigerung der Funktionsfähigkeit der Leukozyten zugeschrieben. Schließlich hemmt der erhöhte Sauerstoffpartialdruck im Gewebe die Lebensfähigkeit anaerober Bakterien (z. B. *Clostridium perfringens*) [26]. Ob andererseits der erhöhte Sauerstoffgehalt in dem

Wundgewebe zu einer Vermehrung aerober Keime führen kann, ist in der Literatur noch nicht beschrieben.

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 [32]. Manche Patienten berichteten von Reizungen der Luftröhre und der großen Bronchien (tracheobronchial), die ebenfalls reversibel sind. Eine Studie berichtete von einem Pneumothorax und in einem weiteren Fall von einer toxischen Schädigung der Lunge, die zum Tode führte [33]. 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 [23,32]. Bei den unspezifischen Nebenwirkungen ist primär die Klaustrophobie zu nennen. Aufgrund der geringen Häufigkeit von Nebenwirkungen und der Tatsache, dass diese in den meisten Fällen reversibel sind, wird die zusätzlich zur konventionellen Therapie ausgeführte hyperbare Sauerstofftherapie von verschiedenen Autoren als sicher dargestellt [32,34].

Als Indikationsgebiete für die hyperbare Sauerstofftherapie werden international die folgenden Erkrankungen unter anderem akzeptiert: Luft-/Gasembolie, Kohlenmonoxidvergiftung, Clostridieninfektion, akute traumatische periphere Ischämie und Morbus Caisson (Taucherkrankheit) [35].

1.3 Hyperbare Sauerstofftherapie bei Verbrennungen

Die hyperbare Sauerstofftherapie fand bereits ab 1965 Eingang in die klinische Behandlung von Verbrennungsoptfern, weil diese sich oft neben den Verbrennungen auch eine Kohlenmonoxidvergiftung zuziehen [36]. 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 [37,38]. Insgesamt wird die hyperbare Sauerstofftherapie heute eher bei Verbrennungswunden höheren Schweregrades angewendet [15].

Pathophysiologisch wird vermutet, dass die hyperbare Sauerstofftherapie durch eine bessere Gewebsoxygenierung ein Absterben von Zellen zum Teil verhindern kann [39,40]. Aus verschiedenen klinischen Untersuchungen ist bekannt, dass eine optimale Oxygenation gerade in der Frühphase nach schweren Verbrennungen mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist [36]. 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 [40,41].

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 [42] als auch die Angiogenese zeigen können [43]. 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 [44].

1.4 Behandlungsziele

Aus den in Abschnitt 1.1 aufgeführten Symptomen und möglichen Komplikationen von Brandwunden leiten sich je nach Verbrennungsgrad die in Abschnitt 3.3 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 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die

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

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

3 KRITERIEN FÜR DEN EINSCHLUSS VON STUDIEN IN DIE UNTERSUCHUNG

3.1 Population

Es werden 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. Beingeschwüren, Amputationswunden) gemeinsam untersucht wurden, wird diese Studie nur dann mitbetrachtet, wenn entweder die Ergebnisse für die Patienten mit Brandwunden separat dargestellt sind oder wenn der Anteil der Patienten mit Brandwunden mindestens die Hälfte aller Fälle ausmacht und gleichzeitig kein Anhalt für eine Wechselwirkung zwischen Therapieeffekt und Wundart vorliegt. Hinsichtlich der in den Studien untersuchten Patienten werden keine weiteren Einschränkungen gemacht.

3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention stellt die zusätzlich zur konventionellen Therapie applizierte hyperbare Sauerstofftherapie, auch in verschiedenen Varianten, dar. Als hyperbare Sauerstofftherapie wird 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 werden keine Einschränkungen gemacht.

Als Vergleichsintervention wird die konventionelle Therapie von Brandwunden ohne zusätzliche hyperbare Sauerstofftherapie betrachtet. Da der zusätzliche Nutzen der hyperbaren Sauerstofftherapie als adjuvante Therapie untersucht werden soll, muss die konventionelle Therapie in den Studiengruppen vergleichbar sein.

3.3 Zielgrößen

Es werden 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
- Unerwünschter Nebenwirkungen und Komplikationen
- Erkrankungsbezogenen Lebensqualität und Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens

3.4 Studientypen

Randomisierte klinische 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 3.3 genannten Therapieziele und alle unter 3.2 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, werden auch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrolle in die Betrachtung einfließen (kontrollierte klinische Studien, CCT) [44-46].

3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

3.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit Brandwunden wie unter 3.1 definiert
E2	Intervention: hyperbare Sauerstofftherapie wie unter 3.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung: wie unter 3.2 definiert
E4	Zielgrößen, die sich aus den in 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten
E5	Kontrollierte Interventionsstudie (RCT und CCT)

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Volltextpublikation verfügbar ^a
a: Als Volltextpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [47] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4 INFORMATIONSBESCHAFFUNG

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	<p>Suche in folgenden Datenbanken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Library • EMBASE • MEDLINE • CINAHL • BIOSIS
Unterlagen des G-BA	<p>Suche im Literaturverzeichnis des Berichts des Arbeitsausschusses „Hyperbare Sauerstofftherapie“ vom 11.04.2000 (verfügbar unter: http://www.kbv.de/hta/2734.html)</p> <p>Bislang zu diesem Thema an den G-BA eingegangene und an das Institut weitergeleitete Stellungnahmen werden bzgl. relevanter Studien durchsucht.</p>
Sonstiges	<p>Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und von HTA-Berichten; Identifizierung solcher Artikel mittels Suche in den genannten Datenbanken und öffentlich zugänglichen Datenbanken für HTA-Berichte</p> <p>Suche in einer für die hyperbare Sauerstofftherapie spezifischen Datenbank „The Database of Randomized Controlled Trials In Hyperbaric Medicine (DORCTIHM)“</p> <p>Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA</p> <p>Suche nach unveröffentlichten Studien in öffentlich zugänglichen Studienregistern</p> <p>Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen/Experten/Fachgesellschaften</p> <p>Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten</p>

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

5 INFORMATIONSBEWERTUNG

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgen anhand von standardisierten Dokumentationsbögen.

6 INFORMATIONSSYNTHESE UND -ANALYSE

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

6.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts.

6.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die biometrische Qualitätsbewertung anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) 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.

6.3 Subgruppenanalyse

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

- Art der Wunde (akut vs. chronisch)
- Schweregrad der Verbrennungen insgesamt (z. B. nach ABSI-Score)
- Therapiegesamtdauer und Frequenz
- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

7 LITERATURVERZEICHNIS

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. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser: Verbrennungen und Verätzungen (T20-T32) [online]. Letztes Update 27 Sept. 2006 [Zugriff am: 27 Sept. 2006]; gelesen unter: <http://www.gbe-bund.de>.
4. Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin DGV. Verbrennungszentren in Deutschland [online]. Letztes Update 15 Sept. 2006 [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. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland 2004 (Fachserie 12/ Reihe 4). Wiesbaden: 2005.
7. Tobiasen J, Hiebert JH, Edlich RF. Prediction of burn mortality. Surg Gynecol Obstet 1982; 154(5): 711-714.
8. 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.
9. 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.
10. Raff T, Germann G, Barthold U. Factors influencing the early prediction of outcome from burns. Acta Chir Plast 1996; 38(4): 122-127.
11. Hörbrand F, Schrank C, Henckel-Donnersmarck G, Mühlbauer W. Integration von Vorerkrankungen und Risikofaktoren im Abbreviated Burn Severity Index (ABSI). Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2003; 38(3): 151-157.
12. Muller MJ, Pegg SP, Rule MR. Determinants of death following burn injury. Br J Surg 2001; 88(4): 583-587.
13. 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.

14. Gerling I, Meissner C, Reiter A, Oehmichen M. Death from thermal effects and burns. *Forensic Sci Int* 2001; 115(1-2): 33-41.
15. Staley M, Richard R. Management of the acute burn wound: an overview. *Adv Wound Care* 1997; 10(2): 39-44.
16. Atiyeh BS, Gunn SW, Hayek SN. State of the art in burn treatment. *World J Surg* 2005; 29(2): 131-148.
17. Pallua N, von Bülow S. Behandlungskonzepte bei Verbrennungen. Teil I: Allgemeine Aspekte. *Chirurg* 2006; 77(1): 81-92.
18. von Gregory H, Gazyakan E, Germann G, Öhlbauer M. Die Akutversorgung Brandverletzter: Die qualifizierte Erstbehandlung bestimmt den Erfolg der weiteren Therapiemaßnahmen. *Klinikerarzt* 2006; 34((8+9)): 241-248.
19. Ong YS, Samuel M, Song C. Meta-analysis of early excision of burns. *Burns* 2006; 32(2): 145-150.
20. Pallua N, von Bülow S. Behandlungskonzepte bei Verbrennungen. Teil II: Technische Aspekte. *Chirurg* 2006; 77(2): 179-186.
21. Enoch S, Grey JE, Harding KG. ABC of wound healing: Recent advances and emerging treatments. *BMJ* 2006; 332(7547): 962-965.
22. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. *Burns* 1996; 22(4): 255-274.
23. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM* 2004; 97(7): 385-395.
24. Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E. Hyperbaric oxygen therapy. *JAMA* 1990; 263(16): 2216-2220.
25. Wiese S, Beckers S, Siekmann U, Baltus T, Rossaint R, Schroder S. Hyperbare Sauerstofftherapie: Notfall- und intensivmedizinische Besonderheiten. *Anaesthesist* 2006; 55(6): 693-705.
26. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med* 1996; 334(25): 1642-1648.
27. Kawamura M, Sakakibara K, Yusa T. Effect of increased oxygen on peripheral circulation in acute, temporary limb hypoxia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1978; 19(2): 161-168.
28. Neubauer B, Tetzlaff K, Staschen CM, Bettinghausen E. Cardiac output changes during hyperbaric hyperoxia. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74(2): 119-122.

29. Lee CC, Chen SC, Tsai SC, Wang BW, Liu YC, Lee HM et al. Hyperbaric oxygen induces VEGF expression through ERK, JNK and c-Jun/AP-1 activation in human umbilical vein endothelial cells. *J Biomed Sci* 2006; 13(1): 143-156.
30. Kalns JE, Dick EJ, Jr., Scruggs JP, Kieswetter K, Wright JK. Hyperbaric oxygen treatment prevents up-regulation of angiogenesis following partial-thickness skin grafts in the pig. *Wound Repair Regen* 2003; 11(2): 139-144.
31. Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg* 2003; 186(3): 259-263.
32. Haltern C, Siekmann UP, Rump AF, Rossaint R. Hyperbare Oxygenationstherapie (HBO): eine Standortbestimmung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35(8): 487-502.
33. Tonjum S, Digranes A, Alho A, Gjengsto H, Eidsvik S. Hyperbaric oxygen treatment in gas-producing infections. *Acta Chir Scand* 1980; 146(4): 235-241.
34. Strauss MB, Bryant BJ, Hart GB. Transcutaneous oxygen measurements under hyperbaric oxygen conditions as a predictor for healing of problem wounds. *Foot Ankle Int* 2002; 23(10): 933-937.
35. Hyperbaric Oxygen Therapy Committee. *Hyperbaric Oxygen Report*. Kensington: MD: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 1999.
36. Holm C, Melcer B, Hörbrand F, Wörl HH, von Donnersmarck GH, Mühlbauer W. Haemodynamic and oxygen transport responses in survivors and non-survivors following thermal injury. *Burns* 2000; 26(1): 25-33.
37. Niccole MW, Thornton JW, Danet RT, Bartlett RH, Tavis MJ. Hyperbaric oxygen in burn management: a controlled study. *Surgery* 1977; 82(5): 727-733.
38. Waisbren BA, Schutz D, Collentine G, Banaszak E, Stern M. Hyperbaric oxygen in severe burns. *Burns Incl Therm Inj* 1982; 8(3): 176-179.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Kaiser W, Schnaidt U, von der Lieth H. Auswirkungen hyperbaren Sauerstoffes auf die frische Brandwunde. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1989; 21(3): 158-163.

43. Bilic I, Petri NM, Bezic J, Alfirovic 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.
44. Villanueva E, Bennett MH, Wasiaak J, Lehm JP. Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 3. Chichester:John Wiley & Sons Ltd.
45. Saunders P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of carbon monoxide poisoning, osteoradionecrosis, burns, skin grafts and crush injury. WMHTAC, Department of Public Health & Epidemiology, University of Birmingham; 2000. Report Nr. 23
46. Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO). 2000.
47. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol* 2001; 1: 2

ANHANG A: ZEITPLAN

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	1. Quartal 2007
Anhörung (schriftliche Stellungnahmen)	4 Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Ggf. Diskussion der schriftlichen Stellungnahmen	2. Quartal 2007
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	3. Quartal 2007
Veröffentlichung des Abschlussberichts	8 Wochen nach Weitergabe an den G-BA