

IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 25

Hyperbare Sauerstofftherapie bei Brandwunden

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Vorbericht**

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

Diese Dokumentation der Stellungnahmen zum Vorbericht „N06-01A: *Hyperbare Sauerstofftherapie bei Brandwunden*“ wird gleichzeitig mit dem Abschlussbericht veröffentlicht. Der Abschlussbericht (IQWiG-Berichte – Jahr 2007 Nr. 25) „N06-01A: *Hyperbare Sauerstofftherapie bei Brandwunden*“ ist publiziert unter www.iqwig.de.

Inhaltsverzeichnis

1	Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	1
2	Würdigung der Stellungnahmen.....	2
3	Dokumentation der Stellungnahmen.....	3
3.1	Darlegung potenzieller Interessenskonflikte der Stellungnehmenden.....	3
3.2	Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen	6
3.2.1	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC).....	6
3.2.2	Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)	10
3.2.3	Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (GTÜM)	13

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 31.05.2007 wurde der Vorbericht „N06-01A: *Hyperbare Sauerstofftherapie bei der idiopathischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen*“ in der Version vom 22.05.2007 veröffentlicht. Zu diesem Vorbericht konnten bis zum 28.06.2007 Stellungnahmen eingereicht werden.

Im Rahmen der schriftlichen Anhörung zum Vorbericht der vorliegenden Nutzenbewertung gingen insgesamt 3 substantielle Stellungnahmen ein: von der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin (GTÜM). Da kein Klärungsbedarf offener Punkte der schriftlichen Stellungnahmen bestand, wurde auf eine wissenschaftliche Erörterung verzichtet. Nach Überprüfung der für das Stellungnahmeverfahren geltenden formalen Kriterien wurden substantielle Aspekte der Stellungnahmen im Abschlussbericht berücksichtigt. Der Abschlussbericht zum Auftrag N06-01A wurde unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Stellungnahmen

Insgesamt wurden in allen 3 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. Eine ausführliche Würdigung der Stellungnahmen findet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts N06-01A (unter www.iqwig.de).

3 Dokumentation der Stellungnahmen

3.1 Darlegung potenzieller Interessenskonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe 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.

Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	Prof. N. Pallua	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. T. P. Wolter	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V (DKG)	Dr. N. Schlottmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. K. Schorn	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V (GTÜM)	Dr. med. W. Welslau	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	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 Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ 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?⁴

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

¹ 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.

² 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.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ 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.

einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

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?

3.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen

3.2.1 Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)

Autoren:

Prof. Dr. Dr. med. N. Pallua

Dr. T. P. Wolter

Adresse:

Universitätsklinikum RWTH Aachen

Klinik für Plastische Chirurgie, Hand- und Verbrennungschirurgie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. N. Pallua

Pauwelsstrasse 30

52074 Aachen

**KLINIK FÜR PLASTISCHE CHIRURGIE,
HAND- UND VERBRENNUNGSSCHIRURGIE**

DIREKTOR: UNIVERSITÄTS-PROFESSOR DR. DR. N. PALLUA

Klinik für Plastische Chirurgie, Hand- u. Verbrennungschirurgie
der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen
Universitätsklinikum – Pauwelsstraße 30 – 52074 Aachen

Postanschrift:
D-52057 Aachen
Chefsekretariat:
Tel: 0241/80-89700
Fax: 0241/80-82448

An das

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum Vorbericht N06-01A
Prof. Dr. med. Peter N. Sawicki
Dillenburger Strasse 27
51105 Köln

EINGEGANGEN 27. Juni 2007

Nachrichtlich: Prof. Dr. Hartmut Siebert, Generalsekretär DGU

Aachen, den 22.06.2007

**Stellungnahme zum IQWiG – Vorbericht „Hyperbare Sauerstofftherapie bei
Brandwunden“ N06-01A**

Sehr geehrter Herr Sawicki, sehr geehrte Damen und Herren,

mit dieser Stellungnahme möchte die Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC) Anregung für eine Überarbeitung Ihres Vorberichtes geben. Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Punkte 1.1, sowie 6. und 7.. Eine detaillierte Stellungnahme hinsichtlich der hyperbaren Sauerstofftherapie (1.2. und 1.3) geht Ihnen gesondert zu.

Zu 1.1.: Brandwunden:

Brandwunden sind sicher nicht nur als Unterbrechung der Hautintegrität zu klassifizieren. Dies mag auf geringgradige Verbrennungsverletzungen zutreffen, bei großflächigen Schädigungen (> 20% Körperoberfläche) stehen jedoch die systemischen Wirkungen im Vordergrund.

Die Epidemiologie der schweren Verbrennungen ist anders als im Vorbericht aufgeführt, sehr genau beschrieben. Bei der jährlichen Konferenz der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Verbrennungsmedizin werden die aktuellen epidemiologischen Zahlen und Überlebensraten der deutschsprachigen Verbrennungszentren verglichen und diskutiert. Des Weiteren sollte herausgestellt werden, dass ein Großteil der Verbrennungspatienten junge und berufstätige Menschen sind. Sofern diese eine erfolgreiche Behandlung und Rehabilitation erfahren, können sie wieder in das Berufsleben eingegliedert werden. Der erwähnte ABSI Score zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit richtet sich dabei nicht nur nach dem aufgeführten Verbrennungsausmaß, sondern auch nach dem Patientenalter. Gerade das Alter ist eine Variable, die Überlebenschancen bei schweren Verbrennungen entscheidend beein-

<u>Sprechstunden:</u>	Hand	Mo. 10:00 Uhr - 13:00 Uhr	Verbrennung	Do. 10:00 Uhr - 12:00 Uhr
	Problemwunden	Di. 10:00 Uhr - 13:00 Uhr	Tumor	Do. 12:00 Uhr - 13:00 Uhr
	Ästhetik	Mi. 10:00 Uhr - 13:00 Uhr	periphere Nerven / Plexus	Fr. 10:00 Uhr - 13:00 Uhr

flusst.

Für die Verbrennungsbehandlung ist eine adäquate Initialbehandlung von entscheidender Bedeutung. Das klinische Ergebnis, die spätere Arbeits- und Belastungsfähigkeit des Patienten und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes hängen davon ab. Eine aggressive und aufwändige Therapie ist demnach gerechtfertigt und notwendig.

Die erwähnte hohe Zahl von Todesfällen aufgrund von Rauchgasinhalationen und Lungenkomplikationen ist unter anderem bereits ein Argument für die HBO. Bei nicht adäquater Initialbehandlung, der Notwendigkeit früher Katecholamintherapie und dem Vorliegen eines starken Gewebeödems besteht die Gefahr des Nachbrennens. Dieses ist mit erneuten Operationen, ausgedehnteren Exzisionen und einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes verbunden.

Hinsichtlich der Pathophysiologie der Verbrennungen zeigen sich im Vorbericht einige Schwächen:

Die Aussage, eine schwere Verbrennung führe durch initiale Schocksituation und fortgesetzte Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Hyperinflammation) zu einer Einschränkung des Immunsystems ist so stark vereinfacht, dass sie den wahren Abläufen nicht gerecht wird.

Tatsächlich kommt es bei der Verbrennung zu einer Ausschüttung von Entzündungsfaktoren, wie bestimmten Interleukinen, die eine systemische entzündliche Reaktion auslösen. Diese wird als Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) respektive Verbrennungskrankheit firmiert. Die Freisetzung der Interleukine geschieht durch Aktivierung von Makrophagen / Monozyten und PMNL (polymorphe neutrophile Leukozyten). Zusätzlich kommt es durch Endothelzellschädigung kommt dabei zu einer Störung des Kapillarnetzes mit Austritt kolloidaler Substanzen aus dem intravasalen Raum und subsequenter generalisierter Ödembildung (Capillary Leak). Im Rahmen der Schockbekämpfung muss dem intravasalen Flüssigkeitsverlust mit der Gabe kristalloider Substanzen begegnet werden. Dabei kommt es aber zu einer Zunahme des Ödems. Aufgrund des erhöhten Gewebedruckes kommt es zu einer Schädigung der Mikrozirkulation mit Minderperfusion und Hypooxygenierung. Auch dies ist ein Grund für das bereits erwähnte Nachbrennen.

Nach circa 16 bis 24 Stunden schliesst sich dieses Capillary Leak und die interstitielle Flüssigkeit wird allmählich zurückresorbiert. Dabei kommt es zu gravierenden Flüssigkeitsverschiebungen mit Auswirkung auf das Elektrolytsystem und das humorale Gleichgewicht. Zusätzlich wird die Lunge nicht nur durch das Kapillarleck sondern auch durch die eingeatmeten toxischen Gase geschädigt, so dass der Gasaustausch eingeschränkt werden kann. Des Weiteren kommt es durch Zellmembraninstabilität zu bakterieller Translokation aus dem Magen-Darm-Trakt mit systemischer Einschwemmung und Besiedelung der Lunge und des Verbrennungsschorfes.

Durch das oben genannte Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) kommt es bei einer erneuten Einschwemmung von Bakterien deren Endotoxinen zu dem Vollbild eines septischen Krankheitsbildes. Dieses muss durch entsprechende Antibiotikagaben und intensivmedizinische Maßnahmen bekämpft werden.

Auf humoraler Ebene kommt es bei der Verbrennungskrankheit zunächst zu einem erhöhten Umsatz der körpereigenen Abwehr- und Botenstoffe, einer Aktivierung der Gerinnungskaskade und des Komplementsystems sowie einer Aktivierung von Granulozyten mit Depletion der Reserven (Hyperdynamie Sepsisphase). Des weiteren kommt es auch zu einer ineffektiven Thrombozytenaggregation und zu einer Verbrauchskoagulopathie. Dies schränkt die Gerinnung weiter ein, und stellt bei den notwendigen Operation und den daraus folgenden großen Wundflächen ein ernstes Problem dar. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einer hypodynamen Phase mit geschwächter Abwehr und Stoffwechsellage. Bei frühzeitiger Unterbrechung der hyperdynamen Phase kommt es dabei auch zu einer weniger ausgeprägten hypodynamen Phase mit potentiell weniger lebensbedrohlichen Komplikationen.

Sprechstunden:	Hand	Mo. 10:00 Uhr - 13:00 Uhr	Verbrennung	Do. 10:00 Uhr - 12:00 Uhr
	Problemwunden	Di. 10:00 Uhr - 13:00 Uhr	Tumor	Do. 12:00 Uhr - 13:00 Uhr
	Ästhetik	Mi. 10:00 Uhr - 13:00 Uhr	periphere Nerven / Plexus	Fr. 10:00 Uhr - 13:00 Uhr

Die Behandlung der schweren Verbrennung mit HBO Therapie greift an fast allen Punkten des pathophysiologischen Ablaufes ein und gerade solche Effekte wie Nachbrennen oder Ödemreduktion werden im Ergebnisteil als Zielgrößen aufgegriffen. Daher ist die unzureichende Darstellung der Brandwunden in diesem Abschnitt Ausdruck einer unzureichenden Einbeziehung von Experten aus dem Feld der Verbrennungsmedizin.

Zu 6. und 7. Diskussion und Fazit:

Im Wesentlichen wird hier aufgeführt, dass die Studienlage zu gering ist, um eine wissenschaftliche Bewertung vorzunehmen.

Die einzige RCT Studie (Hart 1974), die Vorteile aufzeigt, wird als zu klein und zu alt bemängelt. Das Fehlen neuerer Ergebnisse wird mit der schwierigen technischen und ethischen Durchführbarkeit solcher Studien begründet. Im Widerspruch dazu wird als Argument für die prinzipielle Machbarkeit jedoch die vorher genannte ältere Hart-Studie herangezogen.

Des Weiteren werden tierexperimentelle und klinische Ergebnisse nicht in die wissenschaftliche Bewertung der Methode im Vorbericht einbezogen. IN diesem Zusammenhang, sollte jedoch beachtet werden, dass weltweit etablierte und im Tierversuch mehrfach bewiesene Behandlungsmethoden der Verbrennungsmedizin wie die Schockbehandlung mit Flüssigkeitssubstitution nach Baxter nach Verbrennung ebenfalls nie Gegenstand von großen RCT Trials waren.

Die Plastische Chirurgie und insbesondere die Verbrennungsmedizin wird als Fachdisziplin genannt, in der „große, hochwertige und randomisierte Studiendesigns nur selten klinisch umgesetzt werden“. Diese pauschale Beurteilung ist bei einer wissenschaftlichen Bewertung von Methoden sicher nicht hilfreich, zumal sie gegenteilig belegt werden kann. Insbesondere erachte ich es als ethisch zweifelhaft, akut kranken Patienten eine Therapie vorzuenthalten, die nach den Ergebnissen tierexperimenteller Versuche und klinischer Erfahrung potentiell lebensrettend und therapieverkürzend sein kann.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Prof. (RC) N. Pallua

Direktor der Klinik



Dr. T.P. Wolter
Oberarzt der Klinik

Sprechstunden:	Hand	Mo. 10:00 Uhr - 13:00 Uhr	Verbrennung	Do. 10:00 Uhr - 12:00 Uhr
	Problemwunden	Di. 10:00 Uhr - 13:00 Uhr	Tumor	Do. 12:00 Uhr - 13:00 Uhr
	Ästhetik	Mi. 10:00 Uhr - 13:00 Uhr	periphere Nerven / Plexus	Fr. 10:00 Uhr - 13:00 Uhr

3.2.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)

Autoren:

Dr. Nicole Schlottmann

Dr. Kai Schorn

Adresse:

Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Dr. Kai Schorn

Wegelystrasse 3

10623 Berlin



EINGEGANGEN: 03. Juli 2007

DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht <N06-01D>
Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

Unser Zeichen

V/ Dr. Scho/Wut

Telefon

Durchwahl +49(0) 30 398 01 -
1523

Telefax

3510

+49(0) 30 398 01 -

Datum

26.06.2007

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Vorbericht N06-01A „Hyperbare Sauerstofftherapie bei Brandwunden“

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Vorlage des oben genannten Vorberichtes bedanken wir uns recht herzlich. Bedauerlicherweise ist die vom IQWiG vorgegebene vierwöchige Stellungnahmefrist abermals für eine fachlich fundierte Auseinandersetzung mit den Inhalten des Berichtes zu kurz. Gerade mit Blick auf das zum 01.04.2007 in Kraft getretene GKV-WSG, in dem die Bedeutung der Stellungnahmen sowie deren Berücksichtigung im Rahmen des Bewertungsverfahrens durch das IQWiG enorm aufgewertet wurden, empfehlen wir die Stellungnahmefristen des IQWiG nochmals zu überdenken.

Der Vorbericht N06-01A stellt das vorläufige Ergebnis der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragten wissenschaftlichen Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) bei Brandwunden dar. Im Rahmen einer Auftragskonkretisierung durch den G-BA war das Institut gebeten worden, aufgrund der bekanntermaßen begrenzten Studienanzahl, in jedem Falle die Bewertung auf Basis der bestverfügbaren Evidenz vorzunehmen. Wir begrüßen es daher, dass das IQWiG dieser Bitte zumindest in der Weise nachgekommen ist, auch nicht randomisierte Vergleichsstudien mit einzubeziehen. Inwiefern hierdurch tatsächlich die bestverfügbare Evidenz abgebildet wird, kann von unserer Seite nicht beurteilt werden. Eine ergänzende Darstellung größerer Fallserien wäre jedoch hilfreich, unter anderem auch deshalb, weil die Mehrzahl der berücksichtigten Studien mit „groben Mängeln“ bewertet wurden. Beispielsweise wird im „Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report 2003“ eine Fallserien mit 1130 Patienten zitiert¹, die zumindest aufgrund der hohen Fallzahl als ergänzende Evidenz zu berücksichtigen wäre.

¹ Grossman AR, Grossman AJ. Update on hyperbaric oxygen and treatment of burns. *Hyperbaric Oxygen Review* 1982;3:51.

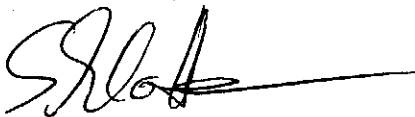
Im Sinne von Transparenz und Konsistenz erscheint auch problematisch, dass 4 von 7 Studien mit „groben Mängel“ vom IQWiG bewertet wurden, obwohl die Studien die vorab festgelegten Qualitätskriterien in weiten Bereichen erfüllen (siehe Tabelle 7; Seite. 44). Statt anhand der vorab definierten Kriterien wird die Bewertung jedoch mittels eher subjektiv wirkenden Fußnoten begründet.

Der Bericht kommt zu dem Schluss, dass der Nutzen der HBO-Therapie bei der Behandlung von Brandwunden wissenschaftlich nicht belegt sei. Abgesehen von den zuvor genannten Kritikpunkten erscheint dieses Fazit zumindest im Rahmen der institutseigenen Bewertungsmethodik nachvollziehbar. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die Methoden des IQWiG bei der hier vorliegenden speziellen Fragestellung für eine sachgerechte Vorbereitung der Versorgungsentscheidung des G-BA grundsätzlich geeignet sind. Nach Informationen der DKG wird die HBO bei schweren Brandwunden aufgrund strukturellen Voraussetzungen (Brandverletzentrum und Druckkammer in räumlicher Nähe) in Deutschland ausschließlich in einem Krankenhaus durchgeführt. Hier werden im Rahmen einer interdisziplinären Qualitätssicherung nur schwerwiegende Brandverletzungen insbesondere im Bereich von Gesicht, Händen und Genitalien zusätzlich mit HBO behandelt. Die Gesamtzahl der mit HBO behandelten Patienten liegt bei ca. 20-40 Patienten / Jahr. Nach Auskunft der Klinik, stellt sich zudem die Durchführung klinischer Studien bei diesen Patienten aus exakt den vom IQWiG benannten Gründen (S. 51 Vorbericht) als äußerst schwierig dar. Angesichts dieser Ausgangslage stellt sich daher die Frage, ob zur Bewertung der Versorgungsentscheidung für die Anwendung der HBO-Therapie bei schweren Brandwunden in Deutschland nicht eine Bewertungsmethodik erforderlich wäre, die das Schadenspotential im Vergleich zu einem möglichen Nutzen wesentlich umfassender abwägt und nicht ausschließlich auf einen gesicherten wissenschaftlich Beleg rekurriert.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Vorberichtes und die Erstellung weiterer Berichte geben konnten, weisen im Übrigen jedoch darauf hin, dass es sich bei den vorstehenden Ausführungen nicht um eine abschließende Stellungnahme handelt, da eine umfassende formale und inhaltliche Prüfung des Berichtes in der Kürze der vom Institut zur Verfügung gestellten Zeit nicht möglich war. Wir behalten uns daher vor, in das weitere Verfahren ggf. weitere Aspekte einzubringen.

Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer
In Vertretung



Dr. N. Schlottmann
Geschäftsführerin Dezernat Medizin

Im Auftrag



Dr. med. K. Schorn
Referent Dezernat Medizin

Anlagen

3.2.3 Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (GTÜM)

Autor:

Dr. med. Wilhelm Welslau

Adresse:

Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V

Dr- med. Wilhelm Welslau

Seeböckgasse 17

1160 Wien

Österreich

EINGEGANGEN 0 2. Juli 2007



Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e.V.

GTÜM e.V. - Prof.-Küntscher-Str. 8 - 82418 Murnau

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht N06-01D -
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
D-51105 Köln

Präsident

Dr. med. Wilhelm Welslau
Facharzt für Arbeitsmedizin
Seeböckgasse 17, A-1160 Wien
Mobil: +43-699-18442390
Email: w.welslau@gtuem.org

Wien, 28.06.2007

Stellungnahme zum IQWIG-Vorbericht „Hyperbare Sauerstofftherapie bei Brandwunden“ N06-01A

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki, sehr geehrte Damen und Herren,
mit dieser Stellungnahme möchte die Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e.V. (GTÜM) Anregungen für eine Überarbeitung Ihres Vorberichtes in einigen Punkten geben.

Zu 1.1 - Hintergrund - Brandwunden

Brandwunden sind sicher nicht nur als Unterbrechung der Hautintegrität zu klassifizieren. Dies mag auf lokale (kleine Schädigungen) zutreffen, bei großflächigen Schädigungen stehen jedoch die systemischen Wirkungen im Vordergrund.

Die Epidemiologie der schweren Verbrennungen ist längst nicht so unklar wie beschrieben. Es gibt eine jährliche Konferenz (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Verbrennungsmedizin), bei der Zahlen und Überlebensraten der deutschsprachigen Verbrennungszentren verglichen und diskutiert werden. Des weiteren sollte herausgestellt werden, dass ein Großteil der Verbrennungspatienten junge und berufstätige Menschen sind, die, sofern sie eine erfolgreiche Behandlung und Rehabilitation erfahren, wieder in das Berufsleben eingegliedert werden können. Der ABSI Score richtet sich ebenso stark nach dem Alter wie nach

GTÜM-Geschäftsstelle:
Gabriele Erhard
BG-Unfallklinik Murnau
Prof.-Küntscher-Str. 8
D-82418 Murnau

Telefon: +49-(0)8841-48-2167
Telefax: +49-(0)8841-48-2166
Email: gtuem@gtuem.org
Internet: www.gtuem.org
Die GTÜM e.V. ist Mitglied der AWMF

Bankverbindung:
Taunus-Sparkasse Eschborn
BLZ: 512 500 00 - Konto: 413 980 60
IBAN: DE07 5125 0000 0041 3980 60
BIC (Swift): HELADEF1TSK

verbrannten Fläche, dies ist ein Ausdruck der erhöhten Überlebenschance bei jungen Patienten.

Für die Verbrennungsbehandlung ist eine adäquate Initialbehandlung von entscheidender Bedeutung für das Ergebnis, die spätere Arbeits- und Belastungsfähigkeit des Patienten und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Eine aggressive und aufwändige Therapie ist demnach gerechtfertigt und notwendig.

Die hohe Zahl von Todesfällen aufgrund von Rauchgasinhalationen und Lungenkomplikationen ist unter anderem bereits ein Argument für die HBO. Bei nicht adäquater Initialbehandlung, der Notwendigkeit früher Katecholamin-Therapie und dem Vorliegen eines starken Gewebeödems besteht die Gefahr des Nachbrennens, das heißt einer Vertiefung und damit Ausbreitung der Verbrennungsfläche. Dies ist mit erneuten Operationen, ausgedehnteren Exzisionen und einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes verbunden.

Hinsichtlich der Pathophysiologie der Verbrennungen zeigen sich im Vorbericht einige Schwächen:

Die Aussage, eine schwere Verbrennung führe durch initiale Schocksituation und fortgesetzte Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Hyperinflammation) zu einer Einschränkung des Immunsystems ist so stark vereinfacht, dass sie den wahren Abläufen nicht gerecht wird.

Tatsächlich kommt es bei der Verbrennung zu einer Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und Interleukinen, die eine systemische Reaktion auslösen, die unter dem Namen Verbrennungskrankheit firmiert. Die Freisetzung der Interleukine geschieht durch Endothelzellschädigung aufgrund des Verbrennungstraumas. Initial kommt dabei zu einer Störung des Kapillarzusammenhaltes mit Austritt kolloidaler Substanzen aus dem intravasalen Raum und subsequentem generalisierter Ödembildung (Capillary Leak). Dem intravasalen Flüssigkeitsverlust muss mit der Gabe kristalloider Substanzen begegnet werden, dabei kommt es aber zu einer Zunahme des Ödems. Aufgrund des erhöhten Gewebedruckes kommt es zu einer Schädigung der Mikrozirkulation mit Minderperfusion und Hypoxygenierung. Auch dies ist ein Grund für das bereits erwähnte Nachbrennen.

Nach circa 16 bis 24 Stunden schließt sich dieses Capillary Leak und die Flüssigkeit beginnt zurück resorbiert zu werden. Dabei kommt es zu gravierenden Flüssigkeitsverschiebungen mit Auswirkung auf das Elektrolytssystem und das humorale Gleichgewicht. Zusätzlich wird

die Lunge durch das Kapillarleck und die Flüssigkeitsbelastung durch ein Ödem bedroht, so dass der Gasaustausch eingeschränkt werden kann. Des Weiteren kommt es durch das Kapillarleck zu bakterieller Translokation aus dem Magen Darm Trakt mit systemischer Einschwemmung und Besiedelung des Verbrennungsschorfes.

Durch diese Störungen kommt es zu einer Störung der Immunabwehr, die eine septische Stoffwechsellage zunächst ohne bakteriellen Keimnachweis erzeugt, das sogenannte Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). In der Folge kommt es durch bakterielle Besiedelung und Translokation zu dem Vollbild eines septischen Krankheitsbildes, dass durch entsprechende Antibiotikagaben und intensivmedizinische Maßnahmen bekämpft werden muss.

Auf humoraler Ebene kommt es bei der Verbrennungskrankheit zunächst zu einem erhöhten Umsatz der körpereigenen Abwehr- und Botenstoffe, einer Aktivierung der Gerinnungskaskade und des Komplementsystems sowie einer Aktivierung von Granulozyten mit Depletion der Reserven (Hyperdynamie Sepsisphase). Des Weiteren kommt es auch zu einer ineffektiven Thrombozytenaggregation und zu einer Verbrauchskoagulopathie. Dies schränkt die Gerinnung weiter ein, und stellt bei den notwendigen Operation und den daraus folgenden großen Wundflächen ein ernstes Problem dar. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einer hypodynamen Phase mit geschwächter Abwehr und Stoffwechsellage. Bei frühzeitiger Unterbrechung der hyperdynamen Phase kommt es dabei auch zu einer weniger ausgeprägten hypodynamen Phase mit potentiell weniger lebensbedrohlichen Komplikationen.

Zu 1.2 - Hintergrund - Grundlagen der hyperbaren Sauerstofftherapie

Während einer HBO-Therapie wird 100% O₂ bei erhöhtem Umgebungsdruck von 2 bis 3 bar (2 bis 3-facher atmosphärischer Luftdruck) geatmet. Im Blut kann Hämoglobin-gebunden bei 100% SatO₂ ca. 20 ml O₂ /100 ml Blut transportiert werden. Zusätzlich wird bei atmosphärischer Luftatmung (inspirator. pO₂ 0,21 bar) im Plasma physikalisch gelöst ca. 0,3 ml O₂ /100 ml Blut transportiert. Die physikalisch gelöste O₂-Menge kann innerhalb der O₂-Verträglichkeitsgrenzen proportional zum inspiratorischen pO₂ gesteigert werden und bei 3 bar Umgebungsdruck und 100% O₂-Atmung (inspirator. pO₂ 3,0 bar) bis zu 6,8 ml O₂ /100 ml Blut erreichen. Für das Verständnis der HBO-Wirkungen ist neben dieser O₂-Transportberechnung wichtig, dass O₂ in dem zu versorgenden Gewebe unabhängig vom Transportweg (Hämoglobin oder Plasma) nur als physikalisch gelöster O₂ aus der Kapillare in

das Gewebe diffundieren kann. In Abwesenheit aktiver Transportmechanismen ist dabei für die Erreichbarkeit der von einer Kapillare zu versorgenden Zellen allein der kapilläre pO_2 entscheidend. Dieser beträgt normalerweise bei atmosphärischer Luftatmung max. 100 mmHg und kann bei 3,0 bar O_2 -Atmung mehr als 2000 mmHg erreichen. O_2 kann hierbei durch Diffusion eine ca. viermal größere Strecke im Gewebe überwinden. Das primäre Therapieziel bei der idiopathischen Hüftkopfnekrose ist es, in zuvor hypoxischen Geweben mit intrazellulärem pO_2 unter 35 bis 40 mmHg vorübergehend eine Normoxie ($pO_2 < 40$ bis 50 mmHg) wiederherzustellen und hypoxiebedingte Gewebeödeme zu reduzieren. Die Ödemreduzierung wird dabei durch eine hyperoxieinduzierte arterielle Vasokonstriktion und den hierdurch konsekutiv reduzierten Perfusions- und Gewebedruck unterstützt. In Abhängigkeit von der Ausprägung des Krankheitsbildes sind als wichtige sekundäre HBO-Wirkungen zu nennen: a) Die Funktionswiederherstellung von Zellsystemen mit stark O_2 -abhängigem Funktionsstoffwechsel im betroffenen Gewebe, wie z.B. Fibroblasten, Osteoklasten und Osteoblasten, und somit die (Re)etablierung suffizienter Reparaturmechanismen. b) Ggf. die indirekte Förderung einer Neovaskularisierung, wie sie z.B. für Gewebe mit Bestrahlungs-Spätnebenwirkungen nachgewiesen ist.

Aus Sicht der Hyperbarmedizin bedarf es im entsprechenden Abschnitt des Vorberichtes einiger kleinerer Korrekturen. Wir bitten um Berücksichtigung der Anmerkungen im endgültigen Bericht, da die Darstellung für das Verständnis von Grundlagen, Wirkungsweise und Behandlungszielen der HBO-Therapie wichtig ist.

Die Atmung „*eines Luftgemisches mit einem Sauerstoffanteil über 21%*“ wird nach international üblicher HBO-Definition nicht als HBO-Therapie bezeichnet. Im Allgemeinen betrachtet man als HBO-Therapie nur die Atmung von 100% Sauerstoff bei einem Umgebungsdruck, der über dem atmosphärischen Luftdruck liegt.

Die Einheit „*Atmosphären absolut*“ [ATA] ist keine SI-Einheit und zumindest in Europa seit langem nicht mehr gebräuchlich. International werden heute „Bar“ [bar], „Kilopascal“ [kPa] und „Megapascal“ [MPa] als SI-konforme Einheiten verwendet.

Eine HBO-Behandlung von „Problemwunden“ im weitesten Sinne dauert gewöhnlich etwa 130 bis 135 min. Es handelt sich hierbei um das international sehr weit verbreitete und häufig angewandte „Problemwunden-Schema“. Andere Therapieschemata finden sich daneben sicher auch, sind aber eher unüblich.

Der Sauerstoff wird bei einer HBO-Behandlung in Mehrplatzkammern nicht „*in die geschlossene Kammer gepresst*“. Vielmehr setzen die Patienten nach Erreichen des

Behandlungsdrucks dicht sitzende oronasale Atemmasken auf, über welche das 100% Sauerstoff über so genannte Demand-Ventile geatmet wird. Alternativ werden zur Atmung so genannte Kopfzelte mit Konstant-Dosierung verwendet.

Die Aussage, dass die HBO-Therapie „zu einer Sauerstoffübersättigung des Blutplasmas“ führt, ist etwas missverständlich. Die HBO-Therapie führt zu einer physikalischen Aufsättigung des Blutplasmas entsprechend dem jeweils herrschenden inspiratorischen Sauerstoffpartialdruck. Die HBO-Therapie führt zu keiner „Sauerstoffübersättigung des Hämoglobins“. Hämoglobin kann nur zu 100% gesättigt werden, dies ist bereits durch Atmung von Sauerstoff-angereicherten Atemgasen bei normalem Luftdruck möglich.

Das „Gesetz von Boyle-Mariotte“ ist für die Wirkung(!) der hyperbaren Therapie lediglich bei einzelnen Erkrankungen relevant, bei denen die Volumenreduktion von Gasblasen Teil der Therapiewirkung ist (Dekompressionskrankheit und Arterielle Gasembolie).

Die Aussage, dass durch HBO-Therapie Gewebestrukturen mit ausreichend Sauerstoff versorgt werden, „die für das Hämoglobin durch Obstruktionen nicht zugänglich sind“, kann missverstanden werden, da es in der HBO-Therapie nicht darum geht, dass sauerstoffreiches Plasma dorthin gelangen kann, wo Erythrozyten nicht mehr hinkommen. Die HBO-Therapie erreicht vielmehr einen erhöhten Sauerstoff-Diffusionsradius um eine Gewebekapillare (mit Plasma und Erythrozyten) durch einen erhöhten Sauerstoffpartialdruck in der Kapillare entsprechend den Fick'schen Diffusionsgesetzen.

Die Aussage, dass „die Sauerstoffversorgung in den Körpergeweben maximiert werden“ soll, ist im Wesentlichen nur für die CO-Intoxikation und Anaerobier-Infektionen (z.B. mit *Clostridium perfringens*) zutreffend. Bei allen anderen HBO-Indikationen geht es nur darum, in hypoxischen Geweben wieder eine Normalisierung(!) der Zelloxygenierung zu erreichen.

Die Aussage, dass „dadurch die Funktionsfähigkeit des Gewebes verbessert werden“ soll, kann in diesem Zusammenhang ebenfalls missverstanden werden. Es geht beim Einsatz der HBO-Therapie in der Regel nur um die Wiederherstellung der normalen(!) Gewebefunktion.

Die Aussage, dass der HBO-Therapie „im Bereich der Infektabwehr...eine Steigerung der Funktionsfähigkeit der Leukozyten“ zugeschrieben würde, ist in gleicher Weise missverständlich. Es geht auch hier nur darum, die vom Sauerstoffpartialdruck abhängige antibiotische Potenz von Makrophagen, die bei Gewebhypoxie zum Erliegen kommt, während der HBO-Therapie wieder zu normalisieren(!), dieser Effekt ist eindeutig belegt.

Auf die Schilderung der gesicherten Hemmung der Lebensfähigkeit anaerober Bakterien durch die HBO-Therapie wird ausgeführt, „*ob andererseits der erhöhte Sauerstoffgehalt in dem Wundgewebe zu einer Vermehrung aerober Keime führen kann, ist in der Literatur noch nicht beschrieben*“. Es wäre besser, diese unbelegte(!) Vermutung zu streichen. Der Satz könnte den unrichtigen Eindruck erwecken, dass die zuvor angeführte, nachgewiesene HBO-Wirkung auf Anaerobier zu relativieren wäre.

Zu den Nebenwirkungen der HBO-Therapie wird auf eine Studie von *Tömjun et al. (1980)* Bezug genommen mit dem Satz: „*Eine Studie berichtete von einem Pneumothorax und in einem weiteren Fall von einer toxischen Schädigung der Lunge, die zum Tode führte [32]*“. In der zitierten Studie heißt es zu Komplikationen der HBO-Therapie auf S. 239-240 „*As a complication to the HO therapy, 1 patient developed pneumothorax, and the therapy was discontinued after 3 treatments. In 3 patients convulsions occurred as a sign of oxygen toxicity, but this had no later consequences.*“ Eine toxische, tödliche Lungenschädigung als Folge der HBO-Therapie wird nicht genannt. Die berichteten Todesfälle werden von den Autoren offenbar nicht der HBO-Therapie als Nebenwirkung angelastet, sondern im Rahmen der schweren Krankheitsbilder (clostridiale und nicht clostridiale nekrotisierende Weichteilinfektionen) betrachtet. Ohne die oben zitierte Textpassage ist *Table V „Causes of death in 9 patients treated with HO“* auf S. 239 der *Tömjun*-Studie in dieser Hinsicht evtl. missverständlich. Die Spalte „*Complications due to HO*“ ist offenbar nicht in kausalem Zusammenhang mit der Spalte „*Cause of death*“ zu sehen. Die Aussage im Vorbericht sollte daher entsprechend korrigiert werden.

Der Begriff „*Morbus Caisson*“ ist unbekannt, er sollte durch die gebräuchliche Bezeichnung „*Caisson-Krankheit*“ ersetzt werden.

Zu 6 - Diskussion

Es wird argumentiert, das Fehlen randomisierter Studien ließe sich weder durch eine geringe Prävalenz der Erkrankung noch durch organisatorische Probleme der klinischen Forschung begründen. Diese Argumentation muss in gleicher Weise auch für „sonstige konventionelle Therapien von Brandverletzungen gelten.

Mit diesen Anmerkungen hofft die GTÜM, Ihnen für Ihren abschließenden Bericht hinsichtlich gegebenenfalls vorzunehmender Änderungen hilfreiche Anregungen liefern zu können. Einschränkend muss angemerkt werden, dass der zur Verfügung gestellte Zeitrahmen von

4 Wochen für eine umfassende Stellungnahme zu Ihrem Vorbericht als zu knapp bemessen erscheint. Hieraus resultierende Unzulänglichkeiten bitten wir zu entschuldigen. Unter Wahrung Ihrer Fristsetzung wollen wir dennoch versuchen, die bisher aufgefallenen Punkte zu benennen und zu argumentieren.

Mit freundlichen Grüßen


Dr. Wilhelm Welslau

Präsident der GTÜM e.V.