



Berichtsplan zum Bericht

„Hyperbare Sauerstofftherapie bei der idiopathischen Femurkopfnekrose bei Erwachsenen“

[Auftrag N06/01-D]

Version 1.0

Stand: 18.12.2006

Thema: Wissenschaftliche Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur hyperbaren Sauerstofftherapie bei der idiopathischen Femurkopfnekrose bei Erwachsenen

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 03.02.2006

Interne Auftragsnummer: N06/01-D

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 der idiopathischen Femurkopfnekrose bei Erwachsenen. Berichtsplan N06/01-D. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Dezember 2006.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	v
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	vi
1 HINTERGRUND	1
1.1 Die idiopathische Femurkopfnekrose.....	1
1.2 Grundlagen der hyperbaren Sauerstofftherapie.....	3
1.3 Hyperbare Sauerstofftherapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose	5
1.4 Behandlungsziele	6
2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG	7
3 KRITERIEN FÜR DEN EINSCHLUSS VON STUDIEN IN DIE UNTERSUCHUNG	8
3.1 Population	8
3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	8
3.3 Zielgrößen	9
3.4 Studientypen	9
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	19

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
ARCO	Association for Research of Circulation Osseous
ATA	1 Atmosphäre absolut = 0,98 bar = 98,7 kPa
CCT	Clinical Controlled Trial
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health
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
MRI	Magnetic Resonance Imaging
RCT	Randomized Controlled Trial

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 der idiopathischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.12.2005.

1.1 Die idiopathische Femurkopfnekrose

Die Hüftkopfnekrose ist definiert als ein Absterben von Teilen des Femurkopfes, das durch Durchblutungsstörungen verursacht wird. Man unterscheidet zwischen der primären (oder idiopathischen) Hüftkopfnekrose und der sekundären Hüftkopfnekrose, bei der ein direkter Zusammenhang mit verschiedenen auslösenden Faktoren bekannt ist. Die Ursachen einer sekundären Hüftkopfnekrose können vielfältig sein: Verletzungen des Hüftgelenkes, Bestrahlungen der Hüftregion, Sichelzellanämie, Caisson-Krankheit (Taucherkrankheit, Dekompressionskrankheit), Morbus Gaucher, Lupus erythematodes, Kortisontherapie und andere. Hüftkopfnekrosen als Folge einer Hüftgelenksinfektion werden dagegen als separate Entität unter dem Begriff der septischen Hüftkopfnekrose zusammengefasst und von den aseptischen primären und sekundären Hüftkopfnekrosen abgegrenzt [1].

Bei der idiopathischen Hüftkopfnekrose ist die Ursache definitionsgemäß unbekannt, jedoch wurden Alkohol- und Nikotinabusus, Hyperurikämie und Hyperlipidämie als Risikomarkern nachgewiesen [2]. Problematisch ist aber, dass man nur von einer sekundären Femurkopfnekrose sprechen will, wenn zum Beispiel der Alkoholkonsum wirklich exzessiv ist. Diese Grenzziehung gestaltet sich in der Praxis sehr schwierig und stigmatisierend, daher erfolgt diese Unterteilung klinisch nicht. Der prozentuale Anteil der idiopathischen an allen Hüftkopfnekrosen beträgt in Deutschland etwa 70 %, wobei hierunter die durch Alkoholabusus bedingten Fälle etwa ein Drittel ausmachen. Bei den übrigen 30 % handelt es sich um sekundäre Hüftkopfnekrosen, unter denen die Kortisontherapie als häufigste Ursache auftritt [3]. Insgesamt sind die pathophysiologischen Zusammenhänge der Erkrankung noch weitgehend ungeklärt.

Jährlich werden in Deutschland ca. 8500 Patienten wegen Knochennekrosen stationär behandelt, wobei die Hüftkopfnekrose den Großteil dieser Fälle ausmacht [4]. Betroffen ist vorwiegend das männliche Geschlecht im Alter zwischen 35 und 45 Jahren [5]. Häufig sind beide Seiten betroffen. Als Symptom fallen gewöhnlich als Erstes Hüftschmerzen auf. In der Folge ist die Beweglichkeit im Gelenk zunehmend eingeschränkt, besonders die Innenrotation und die Streckung sind gehemmt. Das Ausmaß und die Lokalisation der Nekrose sind für die Prognose der Erkrankung von großer Bedeutung. Insbesondere das Einbrechen des

Femurkopfes über der Nekrose bedeutet eine fast immer irreversible Schädigung des Gelenks, die üblicherweise zum Gelenkersatz führt [6-8].

Klinisch üblich ist die Einteilung der Erkrankungsstadien nach Ficat, die allein eine konventionelle Röntgendiagnostik erfordert (Tabelle 1) [9]. Mit der Verbreitung der Kernspintomographie ergab sich die Möglichkeit, die Veränderungen genauer zu charakterisieren, was in der Klassifikation von Steinberg et al. berücksichtigt wurde [10]. Eine dritte, aber recht ähnliche Stadieneinteilung wird von der ARCO (Association for Research of Circulation Osseous) propagiert [11]. Auch wenn die Stadieneinteilungen in den verschiedenen Klassifikationen insgesamt nicht sehr reliabel erscheinen, so besitzen sie doch aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung klinische Relevanz [12,13].

Tabelle 1: Einteilung der Hüftkopfnnekrosen nach Ficat [9]

Stadium	Befunde im konventionellen Röntgenbild
I	Normales Röntgenbild (jedoch Symptome)
II	Ödem, Zystenbildung, eventuell Crescent-Zeichen (bei Übergang in Stadium III)
III	Einbrechen des Hüftkopfes, eventuell intraartikulärer Sequester, Gelenkspaltweite normal
IV	Abflachung, Deformierung oder Zusammenbrechen des Hüftkopfes, verringerte Gelenkspaltweite

Tabelle 2: Einteilung der Hüftkopfnnekrosen nach Steinberg et al.[10]¹

Stadium	Befunde im konventionellen Röntgenbild oder in der Kernspintomographie
I	Normales Röntgenbild, ödematöse oder andere Veränderungen im MRI
II	Ödem, Sklerose oder Pseudozystenbildung im Röntgenbild
III	Subchondraler Kollaps der Trabekel mit Crescent-Zeichen
IV	Abflachung des Hüftkopfes
V	Verringerte Gelenkspaltweite mit oder ohne Beteiligung des Acetabulums
VI	Fortgeschrittene Zeichen einer Arthrose

¹ Zusätzlich wurde für die Stadien II bis V vorgeschlagen, die Größe der Läsion mit den Buchstaben A bis C als mild, mäßig oder schwerwiegend zu charakterisieren.

Bei Patienten im Ficat-Stadium I und II (teilweise auch III) werden vor allem verschiedene konservative Therapien eingesetzt [14]. Die konservative Therapie besteht primär aus der Entlastung der betroffenen Extremität [15]. Kleine Läsionen können im Einzelfall so zur Ausheilung gebracht werden, in der Mehrzahl der Fälle ist der Verlauf jedoch progredient [16]. Als spezifische medikamentöse Therapien wurden Lipidsenker, Vasodilatoren, Biphosphonate und anabole Steroide erprobt [17]. Im Bereich der biophysikalischen Verfahren gibt es Berichte zur extrakorporalen Stoßwellentherapie und zur elektromagnetischen Stimulation [18,19]. Bisher hat sich für die Behandlung der frühen Stadien der Hüftkopfnekrose jedoch keine der genannten medikamentösen oder biophysikalischen Therapieformen klar durchsetzen können [17,20].

Die Therapie der fortgeschrittenen Hüftkopfnekrose (Ficat-Stadium III und IV) erfordert zumeist ein operatives Vorgehen [21]. Die operativen Therapien versuchen in diesen Stadien (III und IV), das Gelenk zu erhalten. Hierzu wird der nekrotische Defekt entweder ausgeräumt und aufgefüllt (Anbohrung und Dekompression, ggf. mit Spanplastik) oder er wird aus der Belastungszone herausgeschwenkt (valgisierende oder varisierende intertrochantäre Osteotomie, transtrochantäre Rotationsosteotomie) [14]. Der endoprothetische Hüftgelenkersatz ist im Stadium IV die übliche Therapie.

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 [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 Kopfzelt 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 [24].

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 [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, 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 [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. Wucherung) verschiedener Zellen einsetzen. Wichtig ist hierbei die Angiogeneese (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 [22]. In der Literatur wird beschrieben, dass eine Hyperoxie ähnliche biochemische Prozesse wie die Hypoxie auslösen und somit auch die Angiogenese positiv beeinflussen kann [28]. Allerdings gibt es widersprüchliche Studienergebnisse, die diese Hypothese in Frage stellen. 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 [29,30].

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*) [25]. 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 [31]. 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 [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. 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 Morbus Caisson (Taucherkrankheit) [34].

1.3 Hyperbare Sauerstofftherapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose

Auch wenn die Pathogenese der Femurkopfnekrose noch nicht vollständig aufgeklärt ist, so scheint das Knochenmarködem der erste nachweisbare pathologische Befund zu sein. Da sich die Nekrose der Zellen im Femurkopf durch eine Minderperfusion und damit Minder-

oxygenierung erklären lässt, versucht man mittels der hyperbaren Sauerstofftherapie, die Zellen mit Sauerstoff zu versorgen, so dass die Nekrose verhindert und begrenzt wird [35,36]. Ein möglicher zweiter Wirkungsmechanismus besteht in der Reduktion des Ödems. Die hyperbare Sauerstofftherapie besitzt vasokonstriktive Effekte, die eine Ödemrückbildung unterstützen [25]. Die Ödemrückbildung wiederum würde die Perfusion verbessern und damit der Nekrose entgegenwirken. Ein dritter Ansatz der hyperbaren Sauerstofftherapie beruht auf der Induktion der Zellproliferation (d. h. Zellteilung und -vermehrung) [35]. Hierüber sollen eine Angiogenese und eine Proliferation der Bindegewebszellen (Fibroblasten) erreicht werden, die sich erneut positiv auf die Gewebepерfusion und mechanische Festigkeit auswirken.

1.4 Behandlungsziele

Aus den in Abschnitt 1.1 aufgeführten Symptomen und möglichen Komplikationen der idiopathischen Femurkopfnekrose leiten sich je nach Erkrankungsstadium die in Abschnitt 3.3 aufgeführten patientenrelevanten Therapieziele ab, wie beispielsweise der Erhalt der Beweglichkeit im Hüftgelenk, die Verringerung von Schmerzen, die Reduktion von gelenkerhaltenden oder -ersetzenden Operationen und anderen Komplikationen.

2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die

- Nutzenbewertung einer zusätzlich zur konventionellen Therapie ausgeführten hyperbaren Sauerstofftherapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose im Vergleich zu der konventionellen Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und die
- Nutzenbewertung verschiedener Formen der zusätzlich zu der konventionellen Therapie ausgeführten hyperbaren Sauerstofftherapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose 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 erwachsenen Patienten (ab dem 18. Lebensjahr) mit idiopathischer Femurkopfnekrose eingeschlossen. Als Femurkopfnekrose wird eine radiologisch nachweisbare und symptomatische ödematöse oder nekrotische Veränderung des Femurkopfes definiert. Es liegt keine erkennbare Ursache der Nekrose vor (z. B. äußere Verletzungen, systemischer Lupus erythematodes, Morbus Gaucher, familiäre Thrombophilie oder Hämoglobinopathie, Steroidtherapie), jedoch können Risikomarker wie Alkohol- und Nikotinabusus, Hyperurikämie und Hyperlipidämie vorhanden sein.

Sofern in einer Studie Patienten mit idiopathischer und Patienten mit anderen Formen der Femurkopfnekrose gemeinsam untersucht wurden, wird diese Studie nur dann mitbetrachtet, wenn entweder die Ergebnisse für die Patienten mit idiopathischer Femurkopfnekrose separat dargestellt sind oder wenn der Anteil der Patienten mit idiopathischer Femurkopfnekrose mindestens die Hälfte aller Fälle ausmacht und gleichzeitig kein Anhalt für Interaktion vorliegt. Sofern die Patientenpopulation in einer Studie sowohl Kinder als auch Erwachsene beinhaltet, wird diese Studie nur dann mitbetrachtet, wenn die Ergebnisse separat dargestellt sind. 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 jegliche konventionelle Therapie der Femurkopfnekrose betrachtet. Da der 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:

- Gelenkerhaltende und Gelenkersetzende operative Eingriffe an der Hüfte
- Schmerzen
- Analgetikagebrauch
- Beweglichkeit im Hüftgelenk
- Krankenhausaufenthalte
- Unerwünschter Nebenwirkungen und Komplikationen der Therapie
- Erkrankungsbezogene Lebensqualität
- Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens

Ergänzend wird die folgende Zielgröße mitbetrachtet, auch wenn sie keine unmittelbare Patientenrelevanz besitzt:

- Schweregrad der Erkrankung im radiologischen oder kernspintomographischen Befund

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) [37].

3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Zur Beurteilung des Nutzens der Therapie in Hinblick auf die Notwendigkeit operativer Eingriffe wird eine Studiendauer von mindestens 3 Monaten ab dem Zeitpunkt der Randomisierung vorausgesetzt.

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 idiopathischer Femurkopfnekrose 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 [38] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4 INFORMATIONSBESCHAFFUNG

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

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

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:

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

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie, Berufsverband der Ärzte für Orthopädie. Leitlinien der Orthopädie. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2002.
2. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 1988;(234): 115-123.
3. Jones JP. Epidemiologische Risikofaktoren für die nichttraumatische Osteonekrose. Orthopäde 2000; 29(5): 370-379.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser: Knochennekrose (M87) [online]. Letztes Update 27 Sept. 2006 [Zugriff am: 27 Sept. 2006];
gelesen unter: <http://www.gbe-bund.de>.
5. Jacobs B. Epidemiology of traumatic and nontraumatic osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res 1978;(130): 51-67.
6. Steinberg ME, Larcom PG, Strafford B, Hosick WB, Corces A, Bands RE et al. Core decompression with bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 2001;(386): 71-78.
7. Wirtz C, Zilkens KW, Adam G, Niethard FU. MRT-kontrollierte Ergebnisse nach Core Decompression des Hüftkopfes bei aseptischer Osteonekrose und transientem Marködem. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1998; 136(2): 138-146.
8. Stöve J, Riederle F, Puhl W, Günther K. Prädiktoren des Behandlungsverlaufes nach Umstellungsosteotomie bei Hüftkopfnekrose. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2001; 139(6): 507-511.
9. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. J Bone Joint Surg Br 1985; 67(1): 3-9.
10. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. J Bone Joint Surg Br 1995; 77(1): 34-41.
11. Kramer J, Hofmann S, Imhof H. Die nichttraumatische Hüftkopfnekrose des Erwachsenen. Teil II: Radiologische Diagnostik und Stadieneinteilung. Radiologe 1994; 34(1): 11-20.
12. Smith SW, Meyer RA, Connor PM, Smith SE, Hanley EN, Jr. Interobserver reliability and intraobserver reproducibility of the modified Ficat classification system of osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 1996; 78(11): 1702-1706.
13. Stöve J, Riederle F, Kessler S, Puhl W, Günther KP. Reproduzierbarkeit radiologischer Klassifikationskriterien der Femurkopfnekrose. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2001; 139(2): 163-167.

14. Castro FP, Jr., Barrack RL. Core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Am J Orthop* 2000; 29(3): 187-194.
15. Aldridge JM, III, Urbaniak JR. Avascular necrosis of the femoral head: etiology, pathophysiology, classification, and current treatment guidelines. *Am J Orthop* 2004; 33(7): 327-332.
16. Hofmann S, Mazières B. Osteonekrose: Natürlicher Verlauf und konservative Therapie. *Orthopäde* 2000; 29(5): 403-410.
17. Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(5): 1117-1132.
18. Ludwig J, Lauber S, Lauber HJ, Dreisilker U, Raedel R, Hotzinger H. High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(387): 119-126.
19. Wang CJ, Wang FS, Huang CC, Yang KD, Weng LH, Huang HY. Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87(11): 2380-2387.
20. Tingart M, Bächli H, Perlick L, Lerch K, Luring C, Grifka J. Die Therapie der Osteonekrose des Femurkopfes: Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004; 142(5): 553-558.
21. Plancher KD, Razi A. Management of osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Clin North Am* 1997; 28(3): 461-477.
22. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM* 2004; 97(7): 385-395.
23. Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E. Hyperbaric oxygen therapy. *JAMA* 1990; 263(16): 2216-2220.
24. Wiese S, Beckers S, Siekmann U, Baltus T, Rossaint R, Schroder S. Hyperbare Sauerstofftherapie: Notfall- und intensivmedizinische Besonderheiten. *Anaesthesist* 2006; 55(6): 693-705.
25. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med* 1996; 334(25): 1642-1648.
26. Neubauer B, Tetzlaff K, Staschen CM, Bettinghausen E. Cardiac output changes during hyperbaric hyperoxia. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74(2): 119-122.
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. 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.
29. 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.
30. Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg* 2003; 186(3): 259-263.
31. Haltern C, Siekmann UP, Rump AF, Rossaint R. [Hyperbaric oxygen therapy (HBO): current standing]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35(8): 487-502.
32. 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.
33. Strauss MB, Bryant B. Hyperbaric oxygen. *Orthopedics* 2002; 25(3): 303-310.
34. Hyperbaric Oxygen Therapy Committee. Hyperbaric Oxygen Therapy: 1999 Committee Report. Kensington, MD: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 1999.
35. Peskin B, Shupak A, Levin D, Norman D, Jacob Z, Boss JF et al. Effects of non-weight bearing and hyperbaric oxygen therapy in vascular deprivation-induced osteonecrosis of the rat femoral head. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28(4): 187-194.
36. Kataoka Y, Hasegawa Y, Iwata H, Matsuda T, Genda E, Miura T et al. Effect of hyperbaric oxygenation on femoral head osteonecrosis in spontaneously hypertensive rats. *Acta Orthop Scand* 1992; 63(5): 527-530.
37. Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO). 2000.
38. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263): 1191-1194.

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