

IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 23

Hyperbare Sauerstofftherapie bei der idiopathischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Vorbericht**

Auftrag N06-01D
Version 1.0
Stand: 30.07.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.02.2006

Interne Auftragsnummer:

N06-01D

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 „N06-01D: *Hyperbare Sauerstofftherapie bei der idiopathischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen*“ wird gleichzeitig mit dem Abschlussbericht veröffentlicht. Der Abschlussbericht (IQWiG-Berichte – Jahr 2007 Nr. 23) „N06-01D: *Hyperbare Sauerstofftheapie bei der idiopathischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen*“ ist publiziert unter www.iqwig.de.

Inhaltsverzeichnis

1	Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	1
2	Würdigung der Stellungnahmen.....	2
2.1	Stellenwert der konventionellen Behandlungsverfahren	2
2.2	Bewertung der Validität der Studie von Reis et al.....	3
2.3	Stellenwert von Fallserien / dramatischer Effekt.....	3
2.4	Schlussfolgerung.....	5
3	Literatur	6
4	Dokumentation der Stellungnahmen.....	7
4.1	Darlegung potenzieller Interessenskonflikte der Stellungnehmenden.....	7
4.2	Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen	10
4.2.1	Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	10
4.2.2	Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V.	14

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 25.04.2007 wurde der Vorbericht „N06-01D: *Hyperbare Sauerstofftherapie bei der idiopathischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen*“ in der Version vom 17.04.2007 veröffentlicht. Zu diesem Vorbericht konnten bis zum 23.05.2007 Stellungnahmen eingereicht werden.

Im Rahmen der schriftlichen Anhörung zum Vorbericht der vorliegenden Nutzenbewertung gingen insgesamt 2 substantielle Stellungnahmen ein: von 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 - 01D wurde unter www.iqwig.de veröffentlicht. Die Berücksichtigung der Stellungnahmen findet sich in den entsprechenden Abschnitten im Abschlussbericht sowie im Abschnitt 2 der vorliegenden Dokumentation.

2 Würdigung der Stellungnahmen

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

In den Stellungnahmen kristallisierten sich 3 zentrale Themen heraus: der Stellenwert der konventionellen Behandlungsverfahren, die Validität der Studie von Reis et al. und die Bedeutung von Fallserien beziehungsweise die Interpretation von dramatischen Effekten. Die einzelnen Punkte werden im Folgenden diskutiert:

2.1 Stellenwert der konventionellen Behandlungsverfahren

In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die klinischen und wissenschaftlichen Hintergründe aller konservativen und operativen Therapieverfahren detailliert dargestellt werden sollten. Es sei unverständlich, warum allein randomisierte und parallel kontrollierte Studien als berichtsrelevant angesehen würden, obwohl solch hochwertige Evidenz auch für die konventionellen Therapieverfahren nicht vorhanden sei. Es ist sicherlich zutreffend, dass die Mehrzahl der Therapieverfahren der Femurkopfnekrose nicht durch gute klinische Evidenz belegt ist und hochwertige Studien nicht allein für die hyperbare Sauerstofftherapie fehlen [1]. Allerdings beinhaltet der Auftrag des G-BA die Nutzenbewertung der zusätzlich zur konventionellen Therapie ausgeführten hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich zu der alleinigen konventionellen Therapie. Bei einem solchen Vergleich ist der Stellenwert der konventionellen Therapie, die definitionsgemäß in den Behandlungsgruppen der Studie identisch sein sollte, von geringer Bedeutung für die vorliegende Bewertung.

Die Nutzenbewertung des Instituts hat sich an den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin zu orientieren (§ 139a Abs. 4 SGB V). Es gehört gerade zu den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin, für die Beantwortung jeder Frage den Typ von Studien auszuwählen, der das Risiko minimiert, dass eine von zwei oder mehr Alternativen unberechtigterweise benachteiligt wird [2]. Falls sich herausstellt, dass Studien mit der nötigen Ergebnissicherheit fehlen, ist es deshalb wesentliche Aufgabe, den Sachverhalt zu beschreiben, mit der Schlussfolgerung, dass auf Basis der gegenwärtig besten Evidenz keine sicheren Urteile möglich sind. Es ist aber nicht Auftrag des Instituts, dann auch Studien eindeutig unzureichender Ergebnissicherheit zur Bewertung des Nutzens heranzuziehen. Falls nicht mit so genannten dramatischen Effekten [3] gerechnet werden kann, ist der Einbezug unkontrollierter Studien bzw. von Studien mit zeitlich nicht parallelen Kontrollen nicht zu rechtfertigen.

Es existiert derzeit zugegebenermaßen keine einheitliche, allgemein konsenterte Behandlung der Femurkopfnekrose, so dass der Bericht jegliche konservative oder operative Standardtherapie berücksichtigt hätte. Die Alternative zu der in dem vorliegenden Bericht

gewählten Methodik wäre der Vergleich der alleinigen hyperbaren Sauerstofftherapie mit einer alleinigen konventionellen Therapie, wobei in diesem Fall das Fehlen von hochwertiger Evidenz sicherlich ein Problem darstellen würde. Da auch solche Studien jedoch nicht gefunden wurden, ist die Diskussion dieser Möglichkeiten wenig zielführend.

Die in diesem Zusammenhang in den Stellungnahmen zitierte Studie von Hernigou et al. [4] ist im Berichtskontext nicht sinnvoll zu verwenden, da sich die Studie nicht auf die idiopathische Femurkopfnekrose bezieht, sondern Patienten mit Sichelzellanämie betrachtet. In ähnlicher Weise kann dem in den Stellungnahmen vorgebrachten Vorschlag, im Bericht auch die sekundären Femurkopfnekrosen mitzubetrachten, nicht entsprochen werden, da das Thema des Berichtes durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegt wurde.

2.2 Bewertung der Validität der Studie von Reis et al.

In den Stellungnahmen wurde die detaillierte Überprüfung und Bewertung der Studie von Reis et al. [5] gefordert. Das Studiendesign erscheint für die Einbeziehung in die vorliegende Nutzenbewertung nicht valide, da das Vorliegen eines Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Es muss hier insbesondere darauf hingewiesen werden, dass das Kollektiv in der Studie von Reis et al. keine konsekutiv rekrutierte Kohorte unselektionierter Patienten darstellt. Es handelt sich vielmehr um eine retrospektive Registerstudie; aus einem Patientenkollektiv, das an der beteiligten Klinik von 1990 bis 2000 mit der hyperbaren Sauerstofftherapie behandelt wurde, wurden nur diejenigen Patienten ausgewählt, die den diagnostischen Kriterien der Femurkopfnekrose der – räumlich und zeitlich getrennt evaluierten – Kontrollgruppe entsprachen. Das primäre Beurteilungskriterium der Gruppen erfolgt über den kernspintomografischen Befund (subchondrale Läsion > 4mm tief und/oder > 12,5 mm breit). Alle Patienten werden als symptomatisch beschrieben, allerdings werden allgemeine Patientencharakteristika nicht genannt. Da in das Patientenkollektiv der Studie von Reis et al. nur Patienten mit 2-Jahres-Follow-up eingeschlossen wurden, besteht die Möglichkeit, dass Patienten mit schlechter Compliance oder frühem Therapieversagen nicht in der Analyse berücksichtigt wurden. Aufgrund dieser Selektion würden vor allem prognostisch günstigere Fälle in der Analyse verbleiben. Das Vorliegen eines Selektionsbias erscheint, trotz der Versuche vergleichbare Gruppen gegenüberzustellen, gut möglich.

2.3 Stellenwert von Fallserien / dramatischer Effekt

Der möglicherweise hohe Stellenwert der Iapicca-Studie wurde in den Stellungnahmen betont. Obwohl es sich hierbei nur um eine Fallserie handelt, soll sie nachfolgend ausführlicher diskutiert werden. Die in der Studie angegebene Erfolgsrate von 93 % im Stadium I nach Ficat ist nicht interpretierbar, da die Analyse auf eine wahrscheinlich kleine Subgruppe beschränkt wurde. Das Problem vieler Fallserien in diesem Feld besteht gerade darin, dass durch Nichteinschließen oder Wiederausschließen von Patienten am Ende allein die wenigen günstigeren Fälle in der Analyse verbleiben. Da nur Patienten analysiert wurden, die über 6 Jahre mit der hyperbaren Sauerstofftherapie behandelt werden konnten, kann

angenommen werden, dass weitere Patienten mit ungünstigeren Verläufen aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so dass die Erfolgsraten insgesamt zu optimistisch erscheinen.

Die Definition der Erfolgsrate der Iapicca-Studie umfasste sowohl die Verbesserung als auch die Stabilisierung des radiologischen Befundes; hierdurch erscheint das Vorliegen eines dramatischen Effektes noch unwahrscheinlicher. Es wurden kernspintomographische, computertomographische und konventionelle radiologische Untersuchungen für die Einstufung verwendet, ohne dass hierzu aber klare Bewertungskriterien beschrieben wurden.

Des Weiteren befinden sich nur 18 Patienten mit einer idiopathischen Femurkopfnekrose unter den beobachteten 36 Patienten, ohne spezifische Angaben zu der für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppe. So bleibt undeutlich, in welchem Krankheitsstadium sich die Patienten mit idiopathischer Femurkopfnekrose zu Beginn der hyperbaren Sauerstofftherapie befanden; Aussagen zur Erfolgsrate in dieser Subgruppe können nicht getroffen werden.

Der Hinweis, dass es sich bei der Erfolgsrate von 93 % bei Patienten im Ficat-Stadium I in der Iapicca-Studie um einen dramatischen Effekt handelt, kann durch die Betrachtung der fachspezifischen Literatur relativiert werden. Die Stabilisierung oder Ausheilung kleinerer Läsionen (z. B. Ficat-Stadium I) kann auch mit den konservativen Behandlungsstrategien erreicht werden [6-9], eine Überlegenheit der hyperbaren Sauerstofftherapie lässt sich somit nicht ohne weiteres ableiten. So werden für einige konservative Behandlungsstrategien Erfolgsraten zwischen 60 und 90 % berichtet, allerdings ist die Datenlage hierzu, ähnlich wie bei der hyperbaren Sauerstofftherapie, eher mit einer großen Ergebnisunsicherheit behaftet und teilweise widersprüchlich. Da diese Ergebnisunsicherheit aber auch auf die Fallserien zur hyperbaren Sauerstofftherapie zutrifft, kann nicht der Schluss gezogen werden, es handele sich nur bei dieser Therapie um einen dramatischen Effekt, wohingegen ähnlich große Effekte bei den konservativen Therapien differenzierter interpretiert werden.

Im Weiteren wurde kritisiert, dass es nicht sinnvoll sei, für den Nachweis eines dramatischen Therapieeffektes, z. B. im Stadium II nach ARCO, eine Restitutio ad integrum zu fordern, da hier in aller Regel keine solche Heilung mehr möglich sei. Wesentliche Voraussetzung für die Einordnung als „dramatischer Effekt“ ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur. Ein solcher Verlauf ist aber gerade im Stadium II vorhanden und eine Beeinflussung dieses Verlaufes wäre exakt das, was unter einem dramatischen Therapieeffekt zu verstehen ist.

Dem Vorschlag der Stellungnehmenden, zu prüfen, ob im Stadium I nach ARCO „eine Ausheilung mit größerer Wahrscheinlichkeit erreicht werden kann“, ist grundsätzlich zuzustimmen. Allerdings entspräche es nicht dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin, die Rate von Spontanheilungen in einer Studie mit der Rate anderer Studien zu vergleichen. Um eine valide Aussage über den Einfluss der hyperbaren Sauerstofftherapie auf dieses Patientenkollektiv, in dem Spontanheilungen auftreten können, zu machen, ist ein kontrolliertes Design unerlässlich.

2.4 Schlussfolgerung

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

3 Literatur

1. Lüring C, Beckmann J, Pennekamp PH, Linhardt O, Grifka J, Tingart M. Die konservative Therapie der aseptischen Femurkopfnekrose. Gibt es evidenzbasierte Therapiekonzepte? *Orthopade* 2007; 36(5): 441-445.
2. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312(7023): 71-72.
3. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
4. Hernigou P, Habibi A, Bachir D, Galacteros F. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(12): 2565-2572.
5. Reis ND, Schwartz O, Militianu D, Ramon Y, Levin D, Norman D et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85(3): 371-375.
6. Hofmann S, Mazieres B. Osteonekrose: Natürlicher Verlauf und konservative Therapie. *Orthopade* 2000; 29(5): 403-410.
7. Mont MA, Jones LC, Sotereanos DG, Amstutz HC, Hungerford DS. Understanding and treating osteonecrosis of the femoral head. *Instr Course Lect* 2000; 49: 169-185.
8. 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.
9. Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Haraguchi K, Yoshikawa H. Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(400): 149-157.

4 Dokumentation der Stellungnahmen

4.1 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 Krankenhausgesellschaft e. V (DKG)	Dr. Nicole Schlottmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. Kai Schorn	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V (GTÜM)	Dr. med. Wilhelm 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?

4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen

4.2.1 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Autoren:

Dr. Nicole Schlottmann

Dr. Kai Schorn


Adresse:

Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.

Wegelystrasse 3

10623 Berlin

Stellungnahme: Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (Seite 1 von 3)

	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	Telefon	Telefax	Datum
Vf/ Dr. Scho/Wut	0221 321 320 01 - 1523	+49 221 321 320 01 - 3510	22.05.2007
ANGEKUNDIGT 23. Mai 2007			
Stellungnahme zum Vorbericht N06-01D „Hyperbare Sauerstofftherapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen“			
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 leider zu kurz. Gerade mit Blick auf das zum 01.04.2007 in Kraft getretene GKV-VWSG, 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 N06-01D stellt das vorläufige Ergebnis der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragten wissenschaftlichen Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) bei der idiopathischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen 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 die vorhandene Evidenz aus Fallserien orientierend darzustellen und zu diskutieren. Insgesamt enthält der Bericht aus unserer Sicht jedoch noch einzelne Unschärfen, zu denen wir im Weiteren wie folgt Stellung nehmen:			
Der Bericht kommt zu dem Schluss, dass keine Belege vorliegen würden, „die mit ausreichender Ergebnissicherheit den Stellenwert der HBO bei Femurkopfnekrose bestimmen“. Dieses Fazit beruht einerseits auf dem Fehlen von kontrollierten Vergleichsstudien, andererseits auf der Vermutung eines „dramatischen Effektes“ bei der Bewertung von Fallserien. Zu beiden Bewertungsaspekten möchten wir jeweils getrennt einige Anmerkungen zur Diskussion stellen.			
Fachbereich: IQWiG D-53229 Esch	Fax: 0221 321 320 01	direkte Rückfrage: 0221 321 320 01	Deutscher Druck- & Verlag 60431 Frankfurt am Main, 2. Hofstr. 10
Wohnung: IQWiG D-53229 Esch	Telefon: 0221 321 320 01	Elektronische Rückfrage: 0221 321 320 01	Postfach: 604 484-10 1077 - 604 60 320 00 607

Stellungnahme: Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (Seite 2 von 3)

- 2 -

1) Fehlende kontrollierte Vergleichsstudien

Auch aus Sicht der Deutschen Krankenhausgesellschaft wäre es wünschenswert, wenn zum untersuchten Themenkomplex kontrollierte Vergleichsstudien vorliegen würden. Das Fehlen derartiger Studien erscheint umso bedauerlicher, da anscheinend weiterhin ein Versorgungsdefizit bei der Therapie der nichttraumatischen Femurkopfnekrose vorliegt, insofern, dass eine optimale kurative Therapie bisher noch nicht vollständig etabliert scheint. Vor diesem Hintergrund wäre es grundsätzlich wünschenswert, dass die Durchführung von kontrollierten Studien gefördert würde. Leider fehlen insbesondere für sogenannte „wissenschaftsgetriebene“ Studien die finanziellen Voraussetzungen, mit einer Verbesserung ist auch in naher Zukunft wohl eher nicht zu rechnen. Eine kontrollierte Studie zur HBO bei Femurkopfnekrose, würde die ambulante Erbringung der Leistung voraussetzen. Da hierfür weder im Vertragsarzt- noch im Krankenhaussektor eine Abrechnungsgrundlage besteht, würde die Durchführung solch einer Studie bedeuten, dass sowohl der studienbedingte Mehraufwand, als auch die eigentlichen Therapiekosten vom Studiendurchführer zu tragen wären. So ist dem Institut in seiner Einschätzung zwar prinzipiell zuzustimmen, dass grundsätzlich derartige Vergleichsstudien möglich wären, in Bezug auf die deutsche Versorgungsrealität sind solche Studien jedoch leider in naher Zukunft nicht zu erwarten.

2) Bewertung von Fallserien

Angesichts der sehr begrenzten Anzahl von Studien würden wir eine ausführlichere Darstellung und Bewertung insbesondere der wohl beiden wichtigsten Studien von Reis et al. und Iapicca et al. begrüßen. Die Begründung für die fehlende Validität der Studie von Reis, dass trotz der Versuche vergleichbare Rahmenbedingungen zu definieren, der Vergleich zwischen den Kollektiven mit und ohne HBO zu störanfällig sei, sollte weiter inhaltlich untermauert werden. Die Bedeutung der von Ihnen zitierten HBO-Erfolgsrate der Iapicca-Studie von 93% im Stadium Ficat I kann aufgrund der im Vorbericht fehlenden quantitativen Angaben zum Stellenwert anderer Therapieverfahren nicht eingeschätzt werden. Insbesondere auch deshalb nicht, da die Ausführungen des Institutes teilweise widersprüchlich sind. So wird auf Seite 37 dargestellt, dass das frühe Stadium der Hüftkopfnekrose, im günstigsten Falle vollständig reversibel sei, so dass eine Bewertungskonstellation im Sinne eines dramatischen Effektes nicht vorliegen könne. Auf Seite 10 wird dahingegen einleitend referiert, dass nur kleine Läsionen im Einzelfall zur Ausheilung gebracht werden, in der Mehrzahl der Fälle der Verlauf jedoch progredient sei und bisher keine medikamentöse oder biophysikalische Therapieform sich habe klar durchsetzen können. Vor dem Hintergrund dieser Aussage würden die Ergebnisse der Fallserien zur HBO jedoch zu einer deutlich optimistischeren Bewertung führen müssen. Um den Stellenwert der HBO-Therapie, auch im Sinne eines möglichen dramatischen Effektes einordnen zu können, ist es aus unserer Sicht daher zwingend erforderlich den Stellenwert anderer Therapieverfahren wesentlich ausführlicher und systematischer zu erörtern. Neben Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung¹ sollten insbesondere valide Ergebnisse zur konservativen Therapie besser dargestellt werden, da die HBO im Wesentlichen hier als potentielle adjuvante Therapiemaßnahme zum Einsatz kommt. Aus Sicht der DKG, wäre die zu fordernde Ergebnissicherheit für eine adjuvante Therapie bei möglicherweise unbefriedigender Basistherapie, jeweils abhängig vom Nebenwirkungspotential dieser Therapie, eine

¹ Hernigou P, Habibi A, Bachir O, Galacteros The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. F.J Bone Joint Surg Am. 2006 Dec;88(12):2666-72

Stellungnahme: Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (Seite 3 von 3)

- 3 -

grundsätzlich andere, als z.B. beim Vergleich zweier tatsächlich alternativen Therapien. Im Übrigen möchten wir auch darauf hinweisen, dass aus unserer Sicht dem Bericht eine schlüssige Begründung dafür fehlt, dass Studien mit sekundärer, nicht traumatischer Hüftkopfnekrose ausgeschlossen wurden, bzw. nur Berücksichtigung fanden, wenn getrennt auszuwertende Mischkollektive dargestellt wurden. Da, wie das IQWiG selbst feststellt, „die pathophysiologischen Zusammenhänge der Erkrankung noch weitgehend ungeklärt sind“, erscheinen die Begründungen unter 4.1.1 zu dieser Populationseinschränkung doch zu formalistisch.

Nach Hinweisen der die DKG im G-BA begleitenden Experten finden sich in den Kapiteln 1.1 und 1.2. noch relevante fachliche Fehler. Wir weisen diesbezüglich auf die entsprechende Stellungnahme hin und bitten freundlichst um Berücksichtigung.

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

4.2.2 Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V.

Autoren:

Dr. med. Wilhelm Welslau

Adresse:

Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V.

Seeböckgasse 17

1160 Wien

Österreich

Stellungnahme: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (Seite 1 von 10)



Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e.V.

GTÜM e.V. - Prof. Kuitscher-Str. 8 - 82419 Murnau

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
Im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht N06-01D -
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
D-51106 Köln

Präsident

Dr. med. Wilhelm Weislau
Facharzt für Arbeitsmedizin
Senföckgasse 17, A-1180 Wien
Mobil: +43-699 18442300
Email: w.weislau@gtuem.org

Wien, den 22.05.07

EINGEGANGEN 25. Mai 2007

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht „Hyperbare Sauerstofftherapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen“ N06-01D

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. Die Stellungnahme gliedert sich in Anmerkungen zu vier verschiedenen Inhaltspunkten des Vorberichtes.

Zu 1.1 - Hintergrund - Die idiopathische Femurkopfnekrose

In diesem Einführungskapitel sollten sich die folgenden Kernaussagen aus aktuellen Übersichtsarbeiten führender orthopädischer Experten(gruppen) auf diesem Gebiet inhaltlich wieder finden.

Der Therapieansatz der HBO-Therapie bei der Hüftkopfnekrose wird durch die Tatsache verdeutlicht, dass die subchondrale Gefäßversorgung des Hüftkopfes als „letzte Wiese“ der Versorgung bei den verschiedenen pathophysiologischen Osteonekrose-Modellen die gemeinsame Endstrecke eines Infarktgeschehens darstellt („coronary disease of the hip“) [1].

GTÜM-Geschäftsstelle
Gabriela Erhard
BG-Unfallklinik Murnau
Prof. Kuitscher-Str. 8
D-82419 Murnau

Telefon: +43-(0)3841-48-2167
Telefax: +43-(0)3841-48-2166
Email: gb.orr@gtuem.org
Internet: www.gtuem.org
Die GTÜM e.V. ist Mitglied der AWMF

Bankverbindung:
Tiroler Sparkasse Eschhorn
BLZ: 57 2500 00 - Konto: 413 980 60
IBAN: DE44 5125 0000 0041 3090 60
BIC (Swift): HELADEF1TSK

Stellungnahme: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (Seite 2 von 10)

GTÜM e.V. zum Vorbericht HBO-Therapie bei Idopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen v. 22.05.07

Für das Verständnis der Wertigkeit der verschiedenen Therapieoptionen in den verschiedenen Erkrankungsstadien ist bedeutsam, dass das primäre Ziel bei der Behandlung der Osteonekrose (ON) immer die möglichst lange Erhaltung des eigenen Gelenkes sein sollte [2]. Etwa 10% der Hüft-Endoprothesen-Implantationen (HTEP) erfolgen wegen einer ON oder deren Folgen [1]. Diese 10% beanspruchen in den USA insgesamt 20% des Budgets für HTEP. Der Einfluss der Erkrankung bei den meistens jungen Patienten zwischen 30 und 40 Jahren auf die Beschäftigungssituation und die Familie geht damit weit über die Bedeutung der Hüftkopfnekrose hinaus. Des Weiteren benötigen die Patienten wegen ihrer langen Lebenserwartung in fast allen Fällen eine Revisionsoperation. Wenn möglich, ist einer HTEP-Implantation vorzubeugen oder diese zumindest so lange als möglich hinauszuschieben [3].

Es sollte noch klarer heraus gestellt werden, dass die ON des Hüftgelenkes im Erwachsenenalter noch immer ein nicht gelöstes therapeutisches Problem darstellt. Unbehandelt zeigt die ON eine schlechte Prognose und führt zu einer schweren sekundären Koxarthrose mit Gelenkdestruktion. Bis heute gibt es noch kein Therapieverfahren, das eine manifeste ON zur Aushellung bringt [1].

Die Darstellung der Wertigkeit der verschiedenen Klassifikationen wird dem aktuellen Stand in diesem orthopädischen Fachgebiet so nicht ganz gerecht und sollte ergänzt werden. Nach den Einteilungen nach *Ficat* (Tabelle 1) und *Steinberg* (Tabelle 2) sollte daher die „ARCO“-Einteilung auch als Tabelle ergänzt werden, da sich die Pathophysiologie vom historischen *Ficat*-Konzept des „Kompartmentsyndroms“ zu einem komplexen Ischämiemodell der Epiphyse gewandelt hat [2]. Die aktuellste Stadieneinteilung, die alle wesentlichen, diagnostisch und prognostisch relevanten Kriterien umfasst, ist die Klassifikation der „*Association Internationale de Recherche sur la Circulation Osseuse*“ (ARCO), die heute nicht nur zur besseren Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien, sondern insbesondere auch als prognostisches Kriterium eingesetzt werden sollte. Sie umfasst als Grundgerüst die vierstufige Einteilung nach *Ficat* und *Arllet*, ergänzt durch die Größenangabe der Nekrose nach *Steinberg*, die Lage der Nekrose nach *Ohzono*, die Ausdehnung der subchondralen Fraktur und die Kopfabflachung (bzw. Tiefe der Gelenkflächenimpression) [4].

Es sollte deutlicher herausgestellt werden, dass eine sichere Identifizierung der frühen, potentiell noch reversiblen Erkrankungsstadien nur mit Hilfe der MRT möglich ist. Dabei sollte aber auch die große Spannbreite der Interpretation der MRT-Befunde genannt werden.

Stellungnahme: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (Seite 3 von 10)

GTÜM e.V. zum Vorbericht HBO-Therapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen v. 22.05.07

Die MRT zeigt heute eine beinahe 100%ige Sensibilität für Markraum-Veränderungen, die Treffsicherheit der MRT für die Diagnose Osteonekrose liegt bei etwa 95%. Die unterschiedlichen Angaben von 5 bis 25% Spontanremissionen in MRT-Verlaufstudien bei Osteonekrose-Frühformen können damit erklärt werden, dass nur mit optimaler Untersuchungstechnik sicher zwischen ARCO Stadium I und ARCO Stadium II unterschieden werden kann und dass dem ARCO Stadium I unterschiedlichste, potentiell reversible Ätiologien zu Grunde liegen können [5].

Im Abschnitt 4.1.2 des Vorberichtes wird als „Vergleichsintervention“ zur HBO-Therapie „jegliche konventionelle Therapie der Femurkopfnekrose“ betrachtet. Es erscheint daher unbedingt erforderlich, einen Blick auf die Wertigkeit der verschiedenen, derzeit angewandten Therapieoptionen zu werfen. In den oben bereits zitierten Übersichtsartikeln finden sich die folgenden Bewertungen zu einzelnen konventionellen Therapien.

- zur konservativen Entlastungstherapie:

Die Ergebnisse der konservativen Therapie bei der Osteonekrose werden heute von den meisten Autoren übereinstimmend als schlecht beschrieben. Wegen des progressiven Verlaufs der Osteonekrose und der bis heute nicht zufrieden stellenden therapeutischen Konzepte sind die prophylaktischen Möglichkeiten von außerordentlicher klinischer Bedeutung [5]. Es ist allgemein akzeptiert, dass die konservative Therapie mit Schonung oder Entlastung bei fortgeschrittener Osteonekrose keinen klinischen Stellenwert mehr hat („coronary disease of the hip“) [1,5].

- zur Markraum-Entlastungsbohrung:

Bis zum Jahr 2000 wurden erst 3 prospektive randomisierte Studien zum Vergleich Markraumdekompression – nichtoperative Therapie veröffentlicht (Koo KH et al. 1995; Robinson Jr HJ 1992-1993; Stulberg BN et al. 1991) [4]. Ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung mit der Notwendigkeit einer nachfolgenden Hüftendoprothese kann durch die Markraumdekompression nicht verhindert, jedoch wahrscheinlich verlangsamt werden [4]. Die klassische Entlastungsbohrung hat an klinischer Bedeutung verloren und wird mit unterschiedlichen zusätzlichen Maßnahmen zur Stimulierung der Reparaturkapazität kombiniert [2].

Stellungnahme: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (Seite 4 von 10)

GTÜM e.V. zum Vorbericht HBO-Therapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen v. 22.05.07

- zur vasoaktiven Medikamenten, Anabolika und Zytokinen:

Über medikamentöse Therapien bei der Osteonekrose gibt es bis heute nur wenig Erfahrung und keine kontrollierten Studien. Mit vasoaktiven Mitteln (Hydergin, Naftidrofuryl, Nifedipine) oder mit steroiden Anabolika (Stanozolol) konnten lediglich in Einzelbeobachtungen die subjektiven Schmerzen erleichtert werden [1,5]. Der Einsatz von Wachstumsfaktoren oder anderen Zytokinen wurde in experimentellen und klinischen Studien untersucht, ohne jedoch damit einen eindeutigen Vorteil bei der Reparatur des Nekroseareals belegen zu können [1].

- zur Magnetfeld-Therapie:

Die postulierten Vorteile der Magnetfeldtherapie bei der Osteonekrose (vermehrte Revaskularisation, erhöhter Knochenstoffwechsel, Knochenneubildung) konnten in entsprechend kontrollierten Studien bis heute nicht nachgewiesen werden [1,5].

- zur Stoßwellen-Therapie:

Der Einsatz der Extrakorporellen Stoßwellentherapie (ESWT) bei der Osteonekrose ist derzeit durch klinisch kontrollierte Studien nicht belegt und sollte als experimenteller Therapieansatz auf wenige Zentren beschränkt bleiben [1,5].

- zur Therapie mit Prostazyklin-Analoga:

In neueren Studien zeigte die Verwendung eines Prostazyklinanalogons (Iloprost) eine unmittelbare und deutliche Schmerzerleichterung durch eine beschleunigte Rückbildung des Knochenmarködems in der MRT [1].

Einschränkend ist anzumerken, dass sich alle zitierten Aussagen hinsichtlich ihrer Aktualität auf den Zeitpunkt der Veröffentlichung zwischen 2000 und 2005 beziehen.

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 8,8 ml O₂ /100 ml

Stellungnahme: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (Seite 5 von 10)

GTUM e.V. zum Vorbericht HBO-Therapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen v. 22.06.07

Blut erreichen. Für das Verständnis der HBO-Wirkungen ist neben dieser O_2 -Transportberechnung wichtig, dass O_2 in dem zu versorgenden Gewebe unabhängig vom Transportweg (Hämoglobin oder Plasma) nur als physikalisch gelöstes O_2 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.

Stellungnahme: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (Seite 6 von 10)

GTÜM e.V. zum Vorbericht HBO-Therapie bei Idiopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen v. 22.05.07

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 gepress“. 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-Marlotte“ 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 Zelloyxygenierung zu erreichen.

Stellungnahme: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (Seite 7 von 10)

GTÜM e.V. zum Vorbericht HBO-Therapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen v. 22.05.07

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.

Bei dem unter „Nebenwirkungen“ zitierten Fall „einer toxischen Schädigung der Lunge, die zum Tode führte“ handelt es sich offenbar um einen im J Bone Joint Surg Br. veröffentlichten Kommentar von HJ Kim zur Studie von Rets et al. (2003). Da sich die Umstände von in Leserbriefen geschilderten Einzeldarstellungen nur selten objektivieren lassen, sollte auf die Nennung dieser Quelle in diesem Rahmen verzichtet werden.

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

Zu 4 - Methoden

Die unter „Zu 1.1“ zitierten Aussagen zu den als „Vergleichsintervention“ akzeptierten „jeglichen konventionellen Therapien der Femurkopfnekrose“ sind wichtig für eine sachgerechte Bewertung der „bistlang verfügbaren, begrenzt erscheinenden Evidenzlage“ zur HBO-Therapie. Die Best evidence zur HBO-Therapie ist unbedingt im Vergleich zur Best evidence zu den sonstigen Therapiemethoden zu sehen. Im Vorbericht wird an dieser Stelle nicht klar, warum für die HBO-Therapie RCT's oder CCT's gefordert werden, während offenbar für die meisten der als „Vergleichsbehandlung“ akzeptierten Behandlungsmethoden solche Nachweise nicht vorliegen.

Stellungnahme: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (Seite 8 von 10)

GTÜM e.V. zum Vorbericht HBO-Therapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen v. 22.05.07

Es ist ebenfalls nicht ganz klar, mit welcher Argumentation eine Therapie als „Vergleichsbehandlung“ für kontrollierte Studien akzeptiert wird, wenn ihre eigene Wirksamkeit nicht mit gleicher Studienqualität bewiesen ist. Die beste Datenlage scheint für die Wirksamkeit der Entlastungsbohrung im Vergleich zur Entlastung zu existieren [4]. Allerdings hat die klassische Entlastungsbohrung in der klinischen Praxis offenbar an Bedeutung verloren und wird mit unterschiedlichen zusätzlichen Maßnahmen zur Stimulierung der Reparaturkapazität kombiniert [2].

Wir konnten leider nicht in Erfahrung bringen, ob nach den zitierten Artikeln aus dem *Orthopäden* [1,2,3,4,5] für diese in Kombination eingesetzten Maßnahmen inzwischen Studien entsprechender Qualität veröffentlicht wurden. Die im *Orthopäden* skizzierte Evidenzlage lässt jedenfalls eine ergänzende Recherche hierzu erforderlich erscheinen. Die geforderte Evidenz für die HBO-Therapie sollte nicht losgelöst von der vorhandenen Evidenz für andere konventionelle Therapien der Femurkopfnekrose betrachten will.

In der Fragestellung des Gemeinsamen Bundesausschusses geht es um den künftigen Ausschluss eines bisher für den stationären Bereich akzeptierten Behandlungsverfahrens. Für einen aktiven Ausschluss erscheint ein Vergleich der verfügbaren Evidenz zur HBO-Therapie und derjenigen zu den übrigen „konventionellen Therapien“ erforderlich.

Zu 6 - Diskussion

Im Vorbericht wird das „*völlige Fehlen hinreichend valider klinischer Studien*“ zur HBO-Therapie bei idiopathischer Hüftkopfnekrose festgestellt. Es sei daher „*unmöglich, zum Patienten-relevanten Nutzen einer hyperbaren Sauerstofftherapie bei der Idiopathischen Femurkopfnekrose eine verlässliche Aussage zu treffen.*“

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 der Femurkopfnekrose*“ gelten.

Unter dem Eindruck dieser Evidenzlage ist es nicht nachvollziehbar, dass der von *Reis et al.* (2003) gewählte Vergleich zweier Kollektive als „*zu stör anfällig*“ bezeichnet und die in dieser Studie gefundenen Unterschiede daher als „*nicht valide*“ beurteilt werden. Eine solche

Stellungnahme: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (Seite 9 von 10)

GTÜM e.V. zum Vorbericht HBO-Therapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen v. 22.05.07

Beurteilung erscheint überkritisch, entsprechend sollten die Beurteilungen der übrigen bewerteten Studien überprüft werden.

Laut der *Zertifizierten Fortbildung im Orthopäden* von 2005 [1] scheint es auch für andere „konventionelle Therapien der Femurkopfnekrose“ nicht möglich zu sein, zum Patientenrelevanten Nutzen eine verlässliche Aussage zu treffen. Prima vista erscheint so die Bewertung der vorliegenden Evidenz zur HBO-Therapie nicht sachgerecht. Eine Verifizierung dieses Verdachts wäre nur durch eine vergleichbar aufgearbeitete Literaturrecherche und Evidenzbewertung zu den konventionellen Therapieverfahren möglich.

Im Vorbericht wird argumentiert, dass „ein dramatischer Effekt“ einer Therapie, „also ein Aufhalten oder Umkehren eines quasideterministischen Verlaufes der Erkrankung“, nur angenommen werden könne, „wenn es mit der Therapie gelänge, bei einer Gruppe von Patienten mit fortgeschrittener Femurkopfnekrose ohne zusätzliche Operation eine Funktion des Hüftgelenkes zu erhalten“.

Diese Forderung ist nicht vereinbar mit der heute konsentierten Auffassung, dass bereits im „ARCO Stadium II“ ein „Irreversibles Frühstadium“ („point of no return“) erreicht ist, von wo aus in aller Regel eine „suffiziente Reparatur“ kaum mehr möglich ist [1]. Therapien mit dem Ziel einer Restitutio ad integrum müssen also im ARCO Stadium I, spätestens aber im ARCO Stadium II durchgeführt werden.

Wenn nur im ARCO Stadium I überhaupt eine Ausheilung mit größerer Wahrscheinlichkeit erreicht werden kann, darf die prinzipielle Möglichkeit von Spontanheilungen in diesem Stadium nicht zur Ablehnung von Studienergebnissen mit ARCO Stadium I-Patienten führen, da dies „prinzipiell keinen ungewöhnlichen Verlauf darstellt“. Es ist vielmehr die Häufigkeit der berichteten Spontanheilungen den in Studien erreichten Heilungsraten gegenüberzustellen.

Im Vorbericht wird angeführt, dass mehrere Übersichtsartikel zum Stellenwert der HBO-Therapie gefunden wurden, in denen von der Mehrzahl der Arbeiten die Hüftkopfnekrose nicht als Indikationsbereich erwähnt wird. Es folgt eine Tabelle mit vier narrativen Reviews. Da keine Suchstrategie für die genannten Artikel angegeben ist, handelt es offenbar um eine willkürliche Auswahl ohne Anspruch auf Repräsentanz. Einer der zitierten Artikel stammt aus 1982 und konnte daher die vornehmlich neuere Literatur zur Hüftkopfnekrose naturgemäß nicht berücksichtigen. Zwei weitere Artikel beschäftigen sich mit den HBO-Indikationen in der

Stellungnahme: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (Seite 10 von 10)

GTÜM e.V. zum Vorbericht HBO-Therapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen v. 22.05.07

„Unfallchirurgle“ und der „Chirurgie“. Eine Nichterwähnung der orthopädischen Indikation Hüftkopfnekrose ist daher leicht erklärlich. Der Absatz sollte entfallen.

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.

Anlagen

Literatur

1. Hofmann S et al. Die Osteonekrose des Hüftgelenkes im Erwachsenenalter (Zertifizierte Fortbildung). Orthopäde 2005, 34:171-184
2. Hofmann S, Graf R. Die Osteonekrose – ein ungelöstes Problem (Editorial). Orthopäde 2000, 29:369
3. Mont MA, Hungerford MW. Therapie der Osteonekrose – Grundlagen und Entscheidungshilfen. Orthopäde 2000, 29:457-462
4. Schneider W et al. Der Stellenwert der Bohrung in der Behandlung der Hüftkopfnekrose. Orthopäde 2000, 29:420-429
5. Hofmann S, Mazières B. Osteonekrose: Natürlicher Verlauf und konservative Therapie. Orthopäde 2000, 29:403-410

Stellungnahme, Erratum: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (Seite 1 von 2)



EMGEGANGEN 04. Juni 2007

Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e.V.

GTÜM e.V. - Prof.-Kürschner-Str. 6 - 51146 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 Weislaeu
Facharzt für Arbeitsmedizin
Scoblichgasse 17, A-1160 Wien
Mob: +43-698-18442880
Email: w.weislaeu@gtuem.org

Wien, den 29.05.07

Erratum

zur Stellungnahme der GTÜM v. 22.5.07 zum IQWiG-Vorbericht „Hyperbare
Sauerstofftherapie bei idiopathischer Femurkopfnekrose des Erwachsenen“
N06-01D

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

bei der Zuordnung der Literaturquelle zu einer Aussage Ihres Vorberichtes N06-01D ist der GTÜM leider ein Fehler unterlaufen. Auf S. 13 des Vorberichtes zitieren Sie mit „[32]“ eine Studie von *Tönjum S et al. (1980)* und nicht, wie auf S. 7 der GTÜM-Stellungnahme v. 22.05.07 fälschlich zugeordnet, *Kim HJ (2004)*.

Ich bitte Sie höflichst, das Versehen zu entschuldigen und den vierten Absatz auf S. 7 der GTÜM-Stellungnahme mit der folgenden Änderung anzunehmen:

Zu streichender Absatz:

~~Bei dem unter „Nebenwirkungen“ zitierten Fall „einer toxischen Schädigung der Lunge, die zum Tode führte“ handelt es sich offenbar um einen im J Bone Joint Surg Br. veröffentlichten Kommentar von HJ Kim zur Studie von Reis et al. (2003). Da sich die Umstände von in Leckerbriefen geschilderten Einzeldarstellungen nur selten objektivieren lassen, sollte auf die Nennung dieser Quelle in diesem Rahmen verzichtet werden.~~

f...

GTÜM-Geschäftsstelle:
Gabriele Erhard
BG-Unfallklinik Murnau
Prof-Kürschner-Str. 6
D-51146 Murnau

Telefon: +49-(0)6941-48-2157
Telefax: +49-(0)6941-48-2196
E-mail: gtuem@gtuem.org
Internet: www.gtuem.org
Die GTÜM e.V. ist Mitglied des AWMF

Bankverbindung:
Taunus-Sparkasse Eschborn
BLZ 512 500 00 - Konto 413 980 80
IBAN: DE07 5126 0030 0041 9880 80
BIC (Sw.F): HELADEF1TSK

Stellungnahme, Erratum: Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e. V. (Seite 2 von 2)

GTÜM e.V. v. 29.05.07 – Erratum zur Stellungnahme v. 22.05.07 zum IQWiG-Vorbericht N06-01D

Korrigierter Absatz:

Zu den Nebenwirkungen der HBO-Therapie wird auf eine Studie von Tömjün et al. (1990) 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 Tömjün-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.

Ich möchte mich nochmals für die bedauerliche Verwechslung entschuldigen!

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Wilhelm Welslau
Präsident der GTÜM e.V.