

Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: N15-02
Version: 1.0
Stand: 07.04.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.02.2015

Interne Auftragsnummer:

N15-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen.....	3
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 29.12.2015 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 18.12.2015 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 28.01.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentar“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Kommentar“ des Abschlussberichts gewürdigt.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. – AG Diabetischer Fuß	Lobmann, Ralf ¹	nein	ja	ja	ja	ja	ja
	Spraul, Maximilian ¹	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V.	Lawall, Holger ¹	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin	Rümenapf, Gerhard ¹	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Kranken- kassen e. V.	Eikermann, Michaela ¹	ja	ja	nein	ja	nein	nein
	Janatzek, Sandra ¹	ja	ja	ja	nein	nein	nein

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Chantelau, Ernst-Adolf ¹	nein	ja	nein	nein	nein	nein

¹ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. – Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß.....	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. A 5	A 5
A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin.....	A 9
A.1.4 – Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. A 12	A 12
A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 17
A.2.1 – Chantelau, Ernst-Adolf.....	A 17

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. – Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß

Autoren:

- Lobmann, Ralf
- Spraul, Maximilian

Stellungnahme zum VB N15-02 Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom

1. Bewertung und Interpretation der im VB eingeschlossenen Studien:

zu Punkt 5.2.5.1 Ergebnisse zum Wundverschluss

a) von der Khandelwal-Studie (2013) wurde nur der Vergleich von HBO mit Antiseptika-Behandlung berücksichtigt, nicht aber der Vergleich HBO mit Wachstumsfaktoren. Als Begründung wurde angegeben, Behandlung mit Wachstumsfaktoren gelte nicht als Standard in Deutschland und impliziert, die Behandlung mit Antiseptika gelte als Therapie-Standard. Im Gegensatz zu dieser Auffassung des IQWiG möchten wir unterstreichen, dass die Behandlung mit Antiseptika, wie in der Khandelwal-Studie praktiziert, in Deutschland nicht als Therapie-Standard gilt. Auch international wird die Behandlung mit Antiseptika als obsolet erachtet, wie von den Autoren der Khandelwal-Studie richtigerweise im Diskussionsteil ihres Artikels erwähnt. Wenn das IQWiG Therapieformen ausschließt, die in Deutschland nicht als Standard gelten, muss der Vergleich von HBO mit dem Antiseptika-Therapiearm in dieser Studie entfallen, d.h. die Khandelwal-Studie insgesamt müsste ausgeschlossen werden. Wenn Therapieformen, die nicht Standard sind, eingeschlossen werden, dann müsste auch der Wachstumsfaktor-Behandlungsarm der Khandelwal-Studie eingeschlossen werden. Würde dieser Behandlungsarm eingeschlossen, wäre in der Metaanalyse Abb. 3 und Abb. 4 der Nutzeffekt der HBO auf den Wundverschluss nicht mehr signifikant.

b) die eingeschlossenen Studien variieren in der Dauer des Zeitraums vom Behandlungsbeginn bis zur Endpunktbeurteilung von 0.5 Monaten (2 Wochen) bis 23 Monaten (92 Wochen). Ein Effekt einer Intervention auf den Wundverschluss ist nach 12 Wochen zu erwarten, daher sind spätere Endpunktbeurteilungen für die Bewertung des Behandlungseffekts irrelevant. Korrekterweise hätten alle Studien ausgeschlossen werden müssen, die eine Endpunktbeurteilung nach mehr als 12 Wochen vorgenommen haben. Bei Studien mit verschiedenen Nachuntersuchungszeitpunkten hätte lediglich der Zeitraum bis maximal 6 Monate (24 Wochen) nach Interventionsbeginn berücksichtigt werden dürfen. Das gilt insbesondere auch für die Löndahl-Studie (2010).

c) Unter Punkt 5 (Seite 17, Zeile 1-3) wird im Vorbericht N15-02 ausgeführt: " Die vorliegende Nutzenbewertung zeigt, dass die ergänzende HBO bei DFS den vollständigen Wundverschluss und damit die Wundheilung im Vergleich zu einer alleinigen Standardwundversorgung **deutlich** begünstigt." Diese starke Empfehlung steht im deutlichen Gegensatz zu dem aktuellen Cochrane Review von Kranke und der systematischen Übersicht von Stoekenbroek, die aufgrund der geringen Validität der vorliegenden Studien (mit Ausnahme der Löndahl-Studie), die Anwendung von HBO nicht befürworten. In der aktuellen Leitlinie des NICE wird sogar die Anwendung von HBO zur Behandlung des DFS

explizit nicht empfohlen. Im Vorbericht des IQWiG werden diese Ergebnisse auch unter A.4.1 in diesem Sinne erläutert. Daher verwundert es uns, wie die Berichtersteller des Vorberichtes eine derart starke Empfehlung aufgrund einer so schwachen Datenlage aussprechen können.

2. Benennung von zusätzlichen Studien

a. Fedorko L et al., Hyperbaric oxygen does not reduce indications for amputation...
Diabetes Care 2016, January 6 DOI:10.2337/dc15-2001 (e-pub, ahead of print)

b. Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O, et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study. Diabetes Care. 2013 Jul;36(7):1961-6.

c. Löndahl M, Katzman P, Hammarlund C, et al. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. Diabetologia 54:65-68, 2011

Löndahl (2c) erläuterte, dass in seiner Studie nur ausreichend durchblutete Ulcera anscheinend von der HBO profitierten, nicht dagegen Ulcera mit schlechter Durchblutung. Dies sind eigentlich diejenigen Ulcera für die eine extrem hohe Sauerstoffgabe nach Ansicht ihrer Befürworter Sinn machen sollte. Unter Berücksichtigung dieser Subgruppenanalyse und der Diskussion der Studie von Fedorko könnte es sein, dass die scheinbar positiven Ergebnisse der HBO in der Löndahl Studie durch eine Schädigung der Patienten durch die hyperbare Lufttherapie im Placeboarm hervorgerufen wurden.

Auch wenn die Margolis Studie (2b) keine randomisierte Studie ist, so zeigte sie doch, dass durch die zusätzliche Anwendung der HBO es zu einer signifikant schlechteren Wundheilung und zu mehr Amputationen beim DFS kommen kann.

Prof. Dr. Ralf Lobmann

Prof. Dr. Maximilian Spraul

Für die Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V.

Autoren:

- Lawall, Holger

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht
 Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom N15-02

- Die eingeschlossenen Studien in der Bewertung entsprechen den zur Zeit verfügbaren Studien zu dieser Fragestellung. Die auch zu recht angeführte Untersuchung von Löndahl (2010) mit dem geringsten Verzerrungspotential bei insgesamt schlechter Datenqualität aller bewerteten Studien hat bei genauer Analyse der eingeschlossenen Patientendaten allerdings nur bei Diabetiker ohne klinisch relevante PAVK einen Effekt auf die Wundheilung erzielt.
 Dies geht aus der Zweitpublikation der Studiendaten von Löndahl in der Publikation in Diabetologia 2011 hervor (Löndahl M et al. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial-index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. Diabetologia 2011;54:65-68).
 In der bewerteten Originalpublikation von Löndahl (Diabetes Care 2010) konnte eine verbesserte Wundheilung (Endpunkt : Wundschluss) bei 25 Patienten (52%) in der HBO-Gruppe und in 12 Patienten (29%) in der Standardgruppe beobachtet werden ($p < 0,03$).
 Allerdings konnte auch in dieser Untersuchung eine gute Abheilungsrate nur bei initial hohen tcPO₂-Werten, also nicht kritisch ischämischen Fußläsionen beobachtet werden (Löndahl M et al. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial-index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. Diabetologia 2011;54:65-68).

Ulkusheilung bei DFS unter hyperbarer Sauerstofftherapie (Löndahl 2011)

Transkutaner Sauerstoffdruck Baseline	Abheilungsrate
tcPO ₂ < 25 mmHg	0%
tcPO ₂ 26-50 mmHg	50 %
tcPO ₂ 51-75 mmHg	73 %
tcPO ₂ > 75 mmHG	100 %

Diese Ergebnisse aus den Löndahl – Daten belegen eindrücklich, dass nur bei fehlender kritischer Extremitätenischämie ein Effekt der HBO auf den Wundverschluss zu erwarten ist.
 Diabetische Patienten mit klinisch relevanter PAVK wurden weitestgehend nicht untersucht. Dies zeigen auch die Medianwerte der Zehendruckmessung (TBP), die bei 50 bzw. 55 mmHg lagen und damit für die Gesamtgruppe der eingeschlossenen Patienten eine relevante Durchblutungsstörung der Füße ausschließen.
 Aus diesem Grunde ist ein Zusatznutzen unter dem Gesichtspunkt Wundverschluss nur für diabetische Patienten mit reiner oder vorwiegender Neuropathie zu sehen. Der Zusatznutzen gilt beileibe nicht für alle Patienten mit DFS und leider nicht für die hochgefährdete Gruppe der Patienten, die eine kritische Ischämie als Folge einer

peripheren Durchblutungsstörung haben und infolgedessen ein hohes Mortalitäts- und Majoramputationsrisiko aufweisen.

Bei DFS-Patienten mit reiner oder vorwiegender PNP kommt es durch Druckentlastung und stadiengerechte moderne Wundbehandlung in Deutschland zu einer hochsignifikanten Reduktion der Majoramputationsrate und einer verbesserten Wundheilung, wie wiederholt Publikationen der AG Diabetischer Fuß der Dt. Diabetes Gesellschaft für Deutschland gezeigt haben. Inwiefern hier eine teure und aufwändige Behandlung (HBO) durch eine möglicherweise verkürzte Wundheilungsdauer eine klinisch relevante Verbesserung bringt, bleibt offen und muss kritisch hinterfragt werden.

Eine in der Literaturliste aufgeführte Publikation aus den USA auf der Basis von amerikanischen Krankenkassendaten sollte in diesem Zusammenhang aus meiner Sicht mit berücksichtigt werden (Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation. A cohort study. Diabetes Care 2013;36:1961-66) Es handelt sich zwar um eine retrospektive multizentrische Kohortenanalyse von 6259 Patienten mit DFS, von denen 813 mit neuropathischen Fußläsionen eine HBO bekommen haben. Doch spiegelt sie womöglich das real-world Szenario viel besser ab, als eine hoch selektionierte Studie in Schweden, die über einen Zeitraum von 7 Jahren bei insgesamt 94 Patienten durchgeführt wurde und die ja letztendlich die Grundlage der positiven Bewertung im Vorbericht ist.

In dieser retrospektiven Erhebung wurde ein im Vergleich zu nicht mit HBO -therapierten Patienten signifikant erhöhtes Amputationsrisiko unter hyperbarer Sauerstoffbehandlung festgestellt (HR 2,37;95%KI:1,84-3,04). Dieses Ergebnisse sollte nachdenklich stimmen und die Autoren führen als mögliche Begründung an, dass eine zielgerichtete Antibiose, eine stadiengerechte Wundbehandlung und Druckentlastung bei den HBO-Patienten während der HBO-Therapie vernachlässigt wird, Infektionen übersehen werden oder eine notwendige anderweitige leitliniengerechte Basisbehandlung des DFS entfällt.

2. Entfällt

3. Im Gegensatz zur zitierten S3 – Leitlinie zur Lokalthherapie chronischer Wunden (19) wird die HBO in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der PAVK nicht als ergänzende Option zur Amputationsvermeidung und Wundbehandlung empfohlen, wenn revaskularisierende Massnahmen ausgeschöpft sind und/oder eine Amputation droht (AWMF; S3-LL PAVK 2015 Nr. 065-003)

Dies gibt die Datenlage nicht her, wie zurecht in den im Vorbericht aufgeführten Metanalysen (z.B. O’Railly D et al. Int. J. Tech Ass Health Care 2013) festgestellt wird. Die Studien zeigen keine Unterschiede hinsichtlich der Major- und Minoramputationsraten.

Eine Differenzierung der Ergebnisse der vorgelegten Studien nach der Ulkuslokalisation, der Anzahl der Fußläsionen, einer genauen Zuordnung der PAVK und/oder Infektion ist aus den Studien selbst nicht zu entnehmen.

Allein die Zuordnung nach dem Schweregrad (Wagner-Armstrong Klassifikation) ist nicht ausreichend, um das Wundheilungs- und Amputationsrisiko zu bestimmen. Dies belegen die differenten Ergebnisse vieler Untersuchungen bei Patienten mit DFS und kritischer Ischämie.

Neue Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie unter Einschluss amerikanischer Diabetologen (u.a. DG Armstrong) haben deshalb eine neue Einteilung zur Klassifikation und Risikostratifizierung vorgeschlagen (Mills JL, Conte MS, Armstrong DG et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk Stratification based on Wound , Ischemia , and Foot Infection (WIFI). J Vasc Surg 2014;59:220-34).

Diese berücksichtigt zusätzlich zur Perfusion und Infektion die Schwere der Infektion, die Wundgröße und die Lokalisation der Wunde als wesentliche Determinanten der Wundheilung.

Zusammenfassend ergibt sich ,wenn überhaupt ,nur ein geringer Zusatznutzen für die HBO im Hinblick auf die verkürzte Wundheilung bei Patienten mit DFS ohne klinisch relevante periphere Durchblutungsstörungen.

Deshalb kann die DGA die Einordnung der HBO im Vorbericht und den starken Nutzen der HBO bei DFS im Vergleich zur Standardtherapie nicht nachvollziehen. Unkritisch diese aufwändige Methode für alle DFS-Patienten zur schnelleren Wundheilung zu empfehlen ohne Berücksichtigung der Genese und Komorbidität ist nicht zielführend und möglicherweise gefährlich (s.o.).

A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin

Autoren:

- Rümenapf, Gerhard

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie zum Vorbericht des Instituts Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Zur hyperbaren Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom, Auftrag N15-02, Version 1.0, vom 18.12.2015

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat im Auftrag des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20.02.2015 die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) beim diabetischen Fußsyndrom bewertet. Der Vorbericht (vorläufige Nutzen und Bewertung) wurde der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie zur Stellungnahme vorgelegt.

Ziel der Untersuchung war die Nutzenbewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) im Vergleich mit jeglicher anderen Behandlungsoption bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (DFS) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Als Fazit ergibt sich aus der vorliegenden Nutzenbewertung, dass für den Endpunkt **Wundverschluss** ein Beleg für einen patientenrelevanten Zusatznutzen der HBO bei DFS im Vergleich zu einer alleinigen Standard-Wundversorgung besteht. Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte wie **Mortalität, Amputation (Minor- und Majoramputation), unerwünschte Wirkungen der Therapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Krankenhaus-Aufenthaltsdauer** ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO bei DFS im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen. Für die Endpunkte **Schmerz, kardiovaskuläre Morbidität und Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit** konnte keine Aussage über ein Zusatznutzen oder höheren Schaden der HBO bei DFS im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen abgeleitet werden, da hierfür keine Daten verfügbar waren. Eine nach Subgruppen oder Indikationen differenzierte Nutzensaussage war mangels ausreichender Daten bzw. aufgrund der geringen Ergebnissicherheit der eingeschlossenen Studien nicht möglich.

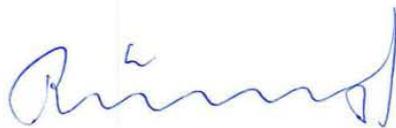
Stellungnahme:

Neuere Metaanalysen zeigen zwar einen positiven Effekt der HBO auf die Wundheilungsrate, nicht jedoch auf die Amputationsraten. Die hyperbare Sauerstofftherapie wird von den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung des diabetischen Fußsyndromes nicht grundsätzlich empfohlen, da es zu wenig Evidenz für eine Wirksamkeit bei DFS-Patienten mit kritischer Extremitätenischämie gibt. Leider wurde im obigen Vorbericht des IQWiG eine

unserer Meinung nach wichtige Studie aufgrund des „Fehlens patientenrelevanter Endpunkte“ (Mortalität; Morbidität, insbesondere Wundverschluss, Amputation, Schmerz, kardiovaskuläre Morbidität, unerwünschte Wirkung der Therapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität) nicht berücksichtigt. In der Studie von Löndahl et. al. (1) wurde ein Zusammenhang zwischen der Ulkusabheilung am diabetischen Fuß und dem transkutanen Sauerstoffpartialdruck im Gewebe vor Betreten der Überdruckkammer hergestellt. Es zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit, dass das Fußulkus abheilt, mit dem Baseline TcPO₂ (transkutaner Sauerstoffpartialdruck) im Gewebe korreliert. Unterhalb eines TcPO₂ am Fußrücken von unter 25 mmHg gab es trotz HBO keine Wundheilung. Die Patienten mit neuroischämischem diabetischem Fußsyndrom, deren Ulzera aufgrund der schlechten arteriellen Durchblutung nicht mehr heilen können, und bei denen keine anatomische oder technische Möglichkeit der arteriellen Rekonstruktion mehr besteht, profitieren also auch nicht von der HBO. Diese praxisorientierte Konsequenz für die revaskularisierenden Fachgebiete wäre für den Vorbericht mit seiner vorläufigen Nutzenbewertung wichtig gewesen. Uns ist unklar, warum die Studie von Löndahl (1), die als einzige einen Zusammenhang zwischen der Durchblutungssituation des diabetischen Fußes vor der Therapie und dem Endpunkt Wundheilung herstellt, in diesen Vorberichten nicht berücksichtigt wurde. Es fehlt dem Vorbericht die differenzierte Auseinandersetzung mit den wahren Problemen des diabetischen Fußsyndroms, nämlich dem Ausmaß und der anatomischen Verteilung der arteriellen Durchblutungsstörung, und dem Anteil der diabetischen Neuropathie, die Ischämie-unabhängig Ulzera verursachen kann. Ein Behandlungsverfahren wie die HBO ist nur bewertbar, wenn man den Durchblutungs- und Neuropathiezustand der Extremität en détail berücksichtigt.

Ref 1:

Löndahl M et al. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. Diabetologia 2011;54:65-68



Speyer, 06.01.2016

Prof. Dr. med. Gerhard Rümenapf

A.1.4 – Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V.

Autoren:

- Eikermann, Michaela
- Janatzek, Sandra

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
– Stellungnahme zum Vorbericht N15-02 –
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

**Stellungnahme zum Vorbericht N15-02 (Version 1.0 vom 18.12.2015)
„Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom“**

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

gerne nutzen wir die Möglichkeit, zum Vorbericht „Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom“ (Auftrag N15-02) Stellung zu nehmen.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

- In die Nutzenbewertung wurden zwei Sham-kontrollierte Studien eingeschlossen (Löndahl und Abidia). Während das **Verzerrungspotenzial der Löndahl-Studie** auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet wurde, wurde das Verzerrungspotenzial der Abidia-Studie auf Studienebene mit „hoch“ bewertet. Der Grund für diesen Unterschied ist gemäß Tabelle 14, dass für die Löndahl-Studie die ergebnisunabhängige Berichterstattung bejaht wurde, während sie für die Abidia-Studie als unklar bewertet wurde, da kein Studienregistereintrag oder Studienprotokoll verfügbar war.

In der Übersicht der Autorenanfragen (Tabelle 7) ist für die Löndahl-Studie dokumentiert, dass in der Designpublikation die kardiovaskuläre Morbidität als Endpunkt aufgeführt, aber in den Ergebnispublikationen nicht berichtet wurde. Die Autorenanfrage, ob dieser Endpunkt erhoben und ausgewertet wurde, blieb unbeantwortet. Darüber hinaus ist der Übersicht der Autorenanfragen (Tabelle 7) für die Löndahl-Studie zu entnehmen, dass nachgefragt wurde, ob die Studienergebnisse für die in den Publikationen genannten Beobachtungszeitpunkte 18, 21 und 24 Monate zugesandt werden können bzw. wann sie veröffentlicht werden. Auch diese Anfrage blieb unbeantwortet. Angesichts dieser beiden Feststellungen ist es nach unserer Einschätzung nicht unmittelbar nachvollziehbar, warum der Aspekt

der ergebnisunabhängigen Berichterstattung für die Löndahl-Studie mit „ja“ bewertet wurde. Dies sollte überdacht oder zumindest näher erläutert werden.

- Aus unserer Sicht ist es erforderlich, der Frage nachzugehen, warum sich die Ergebnisse der **Duzgun-Studie** auffällig von den Ergebnissen der anderen Studien unterscheiden. Diese Frage ist für die studienübergreifende Bewertung der Ergebnisse zum Endpunkt Wundverschluss und zu den Endpunkten Minor- und Majoramputationen relevant. Wir konnten dem Vorbericht nicht entnehmen, dass bzw. ob nach potentiellen Ursachen für diese Auffälligkeit gesucht wurde.
- In Abschnitt 5 (Seite 17) ist hinsichtlich der Ergebnisse zum Wundverschluss zutreffend erläutert, dass
 - die Studien sehr unterschiedliche Beobachtungszeitpunkte verwendeten,
 - eine Operationalisierung des Endpunktes Wundverschluss für 3 der 6 Studien nicht vorlag und in den anderen 3 Studien unterschiedliche Operationalisierungen verwendet wurden,
 - bezüglich der **Beständigkeit** der eingetretenen Wundverschlüsse keine Aussage erfolgen kann.

Diese Erläuterungen sind wesentlich, um die berichteten Ergebnisse zum Wundverschluss adäquat einordnen und interpretieren zu können. Deshalb halten wir es für erforderlich, diese Erläuterungen auch in den Abschnitten „Fazit“ und „Kernaussage“ zu ergänzen.

- In der Löndahl-Studie wurde ein signifikanter Vorteil der zusätzlichen HBO gegenüber der alleinigen Standardwundversorgung hinsichtlich des Endpunktes Wundverschluss, aber gleichzeitig auch eine (nicht-signifikant) höhere Rate an **Majoramputationen** in der HBO-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (3/48 (6%) vs 1/42 (2%)) beobachtet. Hierin sehen wir eine gewisse Diskrepanz, der nach unserer Einschätzung nachgegangen und die jedenfalls diskutiert werden sollte.

Wir halten es bei dieser Datenlage für angemessen, zumindest für die Löndahl-Studie zu untersuchen,

- ob der Ulkus-Schweregrad ein Effektmodifikator bzgl. des Endpunktes Wundverschluss (und ggf. auch bzgl. des Endpunktes Majoramputation) sein könnte und
- ob das Vorliegen einer Neuropathie / Angiopathie (ja/nein) ein Effektmodifikator bzgl. des Endpunktes Wundverschluss (und ggf. auch bzgl. des Endpunktes Majoramputation) sein könnte.

Aus den Publikationen der Löndahl-Studie liegen die hierfür notwendigen Subgruppenanalysen nicht vor. Deshalb ist es erforderlich, sie bei den Autoren zu erfragen. Wir konnten dem Vorbericht (Tabelle 7) nicht entnehmen, dass entsprechende Autorenanfragen bereits erfolgt sind.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

In den Abschnitten A.3.1.4 und A.3.1.2.2 wird die abgeschlossene Studie von **O'Reilly** dargestellt, deren Ergebnisse zum Zeitpunkt der Recherche und Veröffentlichung des Vorberichtes noch unveröffentlicht waren. Inzwischen liegt eine Publikation mit Ergebnissen dieser Studie vor: Fedorko et al. (2016), siehe Anlage.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

- Sofern nach potentiellen Ursachen für die auffälligen Ergebnisse der Duzgun-Studie gesucht wurde (siehe oben) und dabei keine potentiellen Ursachen identifiziert werden konnten, halten wir die im Vorbericht gewählte Vorgehensweise, zur **Analyse des Endpunktes Wundverschluss** eine Sensitivitätsanalyse unter Herausnahme der Duzgun-Studie durchzuführen, grundsätzlich für angemessen.

Allerdings erscheint es uns unklar oder zumindest erläuterungswürdig, warum die gemäß Methodenpapier (Abschnitt 3.1.4, Seite 48) für einen **Beleg** notwendige **Replikation** des statistisch signifikanten Ergebnisses der einzigen Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial (Löndahl) durch eine Meta-Analyse, die die Löndahl-Studie umfasst, erbracht werden kann. Unser Verständnis einer Replikation ist eine *unabhängige* Replikation, beispielsweise durch eine Meta-Analyse der hochverzerrten Studien (ohne Löndahl).

Darüber hinaus empfehlen wir, die Herleitung der Aussagesicherheit „Beleg“ für den Endpunkt Wundverschluss in Abschnitt 4.5.2.1 dahingehend umzuformulieren, dass die im Methodenpapier beschriebene Vorgehensweise abgebildet ist.

Ferner ist aus unserer Sicht auf Grundlage des Methodenpapiers nicht unmittelbar nachvollziehbar, warum in den weiteren Ausführungen zum Endpunkt Wundverschluss (Tabelle 2) die Ergebnisse dieser Meta-Analyse (Sensitivitätsanalyse ohne Duzgun-Studie) leitend sind und nicht die Ergebnisse der Löndahl-Studie. Eine Begründung hierfür wäre hilfreich.

- Sofern die unter Punkt 2 genannte Studie in die Nutzenbewertung aufgenommen wird, liegen drei Sham-kontrollierte Studien vor. Dann erscheint es sinnvoll, im Sinne einer Sensitivitätsanalyse separate Analysen für die verblindeten und die unverblindeten Studien durchzuführen.

- Sofern die unter Punkt 2 genannte Studie in die Nutzenbewertung aufgenommen wird, erscheint es sinnvoll und ggf. unerlässlich, eine klinische Einschätzung der (verschiedenen) Sham-Interventionen vorzunehmen.

Wir bedanken uns für die Möglichkeit, unsere Fragen und Überlegungen einbringen zu können und verbleiben

mit freundlichen Grüßen



Dr. Sandra Janatzek

Leiterin Team Methodik/Methodenberatung
Bereich Evidenzbasierte Medizin



Dr. Michaela Eikermann

Bereichsleiterin Evidenzbasierte Medizin

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – Chantelau, Ernst-Adolf

Stellungnahme zum Vorbericht N15-02 Hyperbare Sauerstofftherapie beim diabetischen Fußsyndrom

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien:

5.2.5.1 Ergebnisse zum Wundverschluss

* die Metaanalyse, wie in Abb. 3 und 4 dargestellt, ist fehlerhaft, weil sie die Khandelwal-Studie (2013) einschließt, obwohl diese keinen Vergleich mit der weltweit üblichen Standardtherapie beinhaltet. Außerdem wurde sie verzerrt ausgewertet (der Studienarm, der besser als HBO abschneidet, wurde ausgeschlossen). Die Studie erfüllt in keinsten Weise die Anforderungen an eine wissenschaftliche Untersuchung- weder wegen des mangelhaften Designs (Anwendung von inferiorer, medizinisch inakzeptabler Vergleichstherapie), noch wegen hoher Drop-out Raten, unverständlicher Datenpräsentation in der zusammenfassenden Tabelle 6 und falscher statistischer Verfahren (ANOVA bei Prozentvergleichen). Außerdem wurden die nichtsignifikanten 3-Monats Ergebnisse der Löndahl-Studie (2010) nicht in der Metaanalyse berücksichtigt. Infolge dieser Fehler ist das Ergebnis der Metaanalyse falsch, es wird durch die Studie von Fedorko et al. (2016) widerlegt. Wäre die Metaanalyse korrekt ausgeführt worden, wäre sie durch die Fedorko-Ergebnisse bestätigt worden.

* die Einschlusskriterien sind fehlerhaft, weil sie keinen Zeitraum definieren, der für die Beurteilung eines Therapieeffektes für relevant erachtet werden kann.

2. Benennung von zusätzlichen Studien

Diabetes Care. 2016 Jan 6. pii: dc152001. [Epub ahead of print]

Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial.

Fedorko L¹,