

# **Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom**

## **Vorläufiger Berichtsplan**

Auftrag: N15-02  
Version: 1.0  
Stand: 06.05.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) bei diabetischem Fußsyndrom (DFS)

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

Bei dem vorliegenden Berichtsplan handelt es sich um eine vorläufige Version. Zu diesem Berichtsplan können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

**Schlagwörter:** Hyperbare Oxygenierung, Diabetischer Fuß, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Hyperbaric Oxygenation, Diabetic Foot, Benefit Assessment, Systematic Review

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziel der Untersuchung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Projektbearbeitung</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>5</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>5</b>
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	5
4.1.4 Studientypen .....	5
4.1.5 Studiendauer .....	6
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss .....	6
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	6
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>7</b>
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche .....	7
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	7
4.2.2.1 Systematische Übersichten .....	7
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister .....	7
4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden .....	7
4.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	7
4.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen .....	8
4.2.2.6 Information aus Anhörungen .....	8
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	8
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>9</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>10</b>
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	10
4.4.2 Meta-Analysen .....	10
4.4.3 Sensitivitätsanalysen .....	11
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	11
<b>5 Literatur</b> .....	<b>13</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DFS	diabetisches Fußsyndrom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBO	hyperbare Sauerstofftherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

## 1 Hintergrund

Das diabetische Fußsyndrom (DFS) ist eine Folgeerkrankung bei diabetischer Neuropathie und / oder Angiopathie und zeichnet sich durch eine Wunde des Fußes oder Unterschenkels aus. Das DFS kann bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 auftreten. Die Wunden können mit Nekrosen oder Infektionen vergesellschaftet sein [1,2]. Das DFS schränkt Betroffene deutlich ein, beispielsweise in ihrer Mobilität, und vermindert die Lebensqualität erheblich [2-4]. Zu den schwerwiegendsten Folgen des DFS zählen Amputationen, beispielsweise im Vorfußbereich (Minoramputation) oder in Höhe des Unterschenkels (Majoramputation) [5].

Die Prävalenz des DFS bei Patienten mit Diabetes mellitus liegt in Deutschland bei ungefähr 3 % [6,7]. Im Laufe ihrer Diabeteserkrankung entwickeln 6,5 % der Männer und 7,4 % der Frauen ein DFS [8]. Eine deutsche Studie hat herausgefunden, dass bei ungefähr 70 % der Amputationen der unteren Extremitäten eine diabetische Vorerkrankung bestand [9].

Als wichtigster Risikofaktor, der zur Entstehung des DFS beiträgt, gilt die periphere diabetische Neuropathie [10,11], bei der durch die geschädigten Nerven beim Patienten die Wahrnehmung beeinflusst wird. Kleinere Traumata wie Druckstellen bei ungeeignetem Schuhwerk, Fehlbelastung oder offene Wunden werden häufig gar nicht bemerkt [10]. Dies erschwert eine frühzeitige Behandlung und fördert die Entstehung eines Fußulkus. Darüber hinaus können eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und die damit einhergehende Ischämie oder eine Mischform aus pAVK und Neuropathie die Entstehung eines DFS begünstigen [10,11]. Je nach Ausmaß der neuropathischen Schädigungen kann die Schmerzsymptomatik variieren oder sogar ganz fehlen [10,12,13]. Zur Klassifikation des DFS wird meistens die Wagner-Armstrong-Klassifikation herangezogen. Diese erfasst zum einen die Tiefe und Ausdehnung von Wunden und zum anderen das Vorhandensein von Infektion und / oder Ischämie [14,15].

Besteht eine Wunde, verheilt diese bei Diabetikern ohnehin schwer [16]. Ist darüber hinaus noch eine weitere Begleiterkrankung vorhanden, kann der Wundheilungsprozess nochmals verlangsamt sein [2]. Je nach Lokalisation, Größe und Tiefe der Wunde wird nach Diagnostik eine Standardtherapie durchgeführt. Sie besteht aus medikamentöser Behandlung, Wunddebridement, Verbänden, Druckentlastung („Off-loading“) und chirurgischen Maßnahmen [2,17]. Bei Gefäßverengungen oder -verschlüssen wird häufig eine Revaskularisation vor einem Wunddebridement durchgeführt. Die HBO wird als Behandlungsoption empfohlen, wenn alle revaskularisierenden Maßnahmen ausgeschöpft sind und eine Amputation droht [18]. Vor allem für Patienten mit einem verminderten Sauerstoffgehalt im Gewebe wird eine HBO als vorteilhaft angesehen [19,20].

Die HBO besteht aus dem Atmen reinen Sauerstoffs (oder eines Luftgemisches mit einem Sauerstoffanteil über 21 %, üblicherweise jedoch 100 %) bei einem Druck, der über dem normalen atmosphärischen Druck liegt. In der praktischen Anwendung sind absolute Drücke von 2 bis 3 bar (2 bis 3 Atmosphären absolut [ATA]) üblich. Der Patient befindet sich bei der

hyperbaren Sauerstofftherapie in einer Druckkammer. Eine Therapiesitzung dauert gewöhnlich 45 bis 120 Minuten und wird täglich über einen Zeitraum von mehreren Wochen durchgeführt [20]. Abzugrenzen von der HBO, bei der die Sauerstoffaufnahme primär über die Lunge erfolgt, sind lokale Sauerstoffapplikationen, bei denen lediglich das betroffene Bein in einer Druckkammer platziert wird [21].

Das Atmen des Sauerstoffgemisches bei erhöhtem Umgebungsdruck soll einer Sauerstoffunterversorgung im Gewebe (Hypoxie) entgegenwirken [22]. 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. Diese gelöste Sauerstoffmenge kann durch die Erhöhung des Umgebungsdrucks (wie bei der hyperbaren Sauerstofftherapie) und der damit einhergehenden Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks gesteigert werden. Auch Gewebestrukturen können so mit ausreichend Sauerstoff versorgt werden, die bei einer normalen oder eingeschränkten Sauerstoffspannung nicht erreicht werden. Durch die Anhebung des Sauerstoffpartialdrucks in den Körpergeweben soll die Sauerstoffversorgung maximiert werden und dadurch die Funktionsfähigkeit des Gewebes verbessert werden, um die Wundheilung anzuregen [23,24].

Zu den Nebenwirkungen der hyperbaren Sauerstofftherapie zählen beispielsweise Barotraumen und Rupturen des Trommelfells, Reizungen der Atemwege und temporäre Sehstörungen [25]. Insgesamt jedoch liegt die Rate der Nebenwirkungen heute bei unter 2 %, und die Therapie mit hyperbarem Sauerstoff gilt somit als sicher [26].

## **2 Ziel der Untersuchung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich mit jeglicher anderen Behandlungsoption

jeweils bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.02.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Patientenvertretern unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

Patienten, bei denen das diabetische Fußsyndrom diagnostiziert wurde.

#### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit hyperbarer Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom dar. Bezüglich der Vergleichsintervention ist keine Einschränkung gegeben.

#### **4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Mortalität
- Morbidität, insbesondere
  - Wundverschluss
  - Amputation (Minor- und Majoramputationen)
  - Schmerz
  - kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- unerwünschte Wirkungen der Therapie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

#### **4.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### 4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### 4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Behandlung mit hyperbarer Sauerstofftherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	keine Einschränkung bezüglich der Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
E7	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [27] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [28] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization</p>	

#### 4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

## **4.2 Informationsbeschaffung**

### **4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

### **4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien**

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken werden weitere Quellen herangezogen, um veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln. Diese Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3).

#### **4.2.2.1 Systematische Übersichten**

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

#### **4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

#### **4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden**

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht:

- European Medicines Agency. Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration. Website. URL: <http://www.fda.gov>

#### **4.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen**

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

#### **4.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

#### **4.2.2.6 Information aus Anhörungen**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **4.2.3 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

##### **Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

### **4.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

#### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

##### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

##### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

#### **4.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall. Kann aus den Ergebnissen weder ein Anhaltspunkt noch ein Hinweis oder ein Beleg abgeleitet werden, wird die Aussage erfolgen, dass sich kein Anhaltspunkt ergab.

##### **4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [29].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [30].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

##### **4.4.2 Meta-Analysen**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [31]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht

vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [32].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [33]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

#### **4.4.3 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

#### **4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung

der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Schweregrad des diabetischen Fußsyndroms,
- Intensität der HBO (beispielsweise Therapiedauer und -frequenz).

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

## 5 Literatur

1. Tentolouris N. Introduction. In: Katsilambros N, Dounis E, Makrilakis K, Tentolouris N, Tsapogas P (Ed). Atlas of the diabetic foot. Chichester: Wiley; 2010. S. 1-10.
2. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG et al. Diabetic foot ulcers; part II: management. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(1): 21e1-e24.
3. Vileikyte L. Diabetic foot ulcers: a quality of life issue. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(4): 246-249.
4. Goodridge D, Trepman E, Embil JM. Health-related quality of life in diabetic patients with foot ulcers: literature review. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2005; 32(6): 368-377.
5. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2014; 9(Suppl 2): S169-S177.
6. Müller N, Tabitha H, Freitag M, Gerste B, Haupt C, Müller UA. Diabetes mellitus Typ 2. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra B-P, Schmacke N (Ed). Schwerpunkt: Depression. Berlin: Schattauer; 2013/2014. S. 131-154. (Versorgungs-Report; Band 2013/2014).
7. Sämann A, Tajiyeva O, Müller N, Tschauner T, Hoyer H, Wolf G et al. Prevalence of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: a cross-sectional study. *Diabet Med* 2008; 25(5): 557-563.
8. Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. Diabetes mellitus in Deutschland. *GBE kompakt* 2011; 2(3): 1-6.
9. Heller G, Günster C, Schellschmidt H. Wie häufig sind Diabetes-bedingte Amputationen unterer Extremitäten in Deutschland? *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(09): 429-433.
10. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 1): 225-231.
11. O'Loughlin A, McIntosh C, Dinneen SF, O'Brien T. Basic concepts to novel therapies: a review of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2010; 9(2): 90-102.
12. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Spraul M. Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004; 13(Suppl 2): 9-30.
13. Faglia E, Favales F, Quarantiello A, Calia P, Clelia P, Brambilla G et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 625-630.
14. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35(6): 528-531.
15. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2(2): 64-122.

16. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(Suppl 1): S78-S89.
17. Doupis J, Aristidis V. Classification, diagnosis, and treatment of diabetic foot ulcers. *Wounds* 2008; 20(6): 117-126.
18. Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung. Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz [online]. 12.06.2012 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/091-0011\\_S3\\_Lokalthherapie\\_chronischer\\_Wunden\\_2012-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-0011_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-06.pdf)
19. Strauss MB, Bryant BJ, Hart GB. Transcutaneous oxygen measurements under hyperbaric oxygen conditions as a predictor for healing of problem wounds. *Foot Ankle Int* 2002; 23(10): 933-937.
20. Hess CL, Howard MA, Attinger CE. A review of mechanical adjuncts in wound healing: hydrotherapy, ultrasound, negative pressure therapy, hyperbaric oxygen, and electrostimulation. *Ann Plast Surg* 2003; 51(2): 210-218.
21. Feldmeier JJ, Hopf HW, Warriner RA 3rd, Fife CE, Gesell LB, Bennett M. UHMS position statement: topical oxygen for chronic wounds. *Undersea Hyperb Med* 2005; 32(3): 157-168.
22. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Maltezos E. The role of hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot ulcers. *Angiology* 2012; 63(4): 302-314.
23. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127(Suppl 1): 131S-141S.
24. Sebestény M, Balogh A, Nemes A, Besznyák I. Die Wirkung hyperbaren Sauerstoffs auf die aeroben Bakterien. *Z Exp Chir* 1976; 9(2): 84-88.
25. Barnes RC. Point: hyperbaric oxygen is beneficial for diabetic foot wounds. *Clin Infect Dis* 2006; 43(2): 188-192.
26. Huang KC, Hsu WH, Peng KT, Huang TJ, Hsu RW. Hyperbaric oxygen therapy in orthopedic conditions: an evaluation of safety. *J Trauma* 2006; 61(4): 913-917.
27. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
28. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.

29. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
30. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
31. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
32. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
33. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.