IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung

Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: N17-01A
Version: 1.0
Stand: 24.01.2019

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
27.04.2017

Interne Auftragsnummer:
N17-01A

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis iii
1 Dokumentation der Anhörung 1
2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte 2
2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen 2
2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige) 2
3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll 5
3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung 5
3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat 5
3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung 5
3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung 6
3.4.1 Begrüßung und Einleitung 6
3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Mögliche Ursachen für das Fehlen von Studienergebnissen zur VVS-Therapie 7
3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Stellenwert älterer Studien bzw. Wundheilungskonzepte 14
3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Bedeutung der deutschen Studien DiaFuVAC und SAWHI-VAC 22
3.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes 27
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen 30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BVMed	Bundesverband Medizintechnologie e. V.
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft e. V.
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KCI	KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity
TOP	Tagesordnungspunkt
VAC	Vacuum Assisted Closure-Therapy
VVS	Vakuumversiegelung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 28.08.2018 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 20.08.2018 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 25.09.2018 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 25.10.2018 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 3.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ 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 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Bullendorf, Heike; Bundesverband Medizintechnologie e. V.	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Nawrath, Steffi; Bundesverband Medizintechnologie e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Prantl, Lukas; Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V.	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja
Schimmer, Christoph; Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Brenske, Michael; Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Gäbler-Rohrig, Angela; Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Neumeyer-Gromen, Angela; Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Merkel, Michael; KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Rößler, Sabine; KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Seelandt, Christian; KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Seidel, Dörthe; KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Weichert, Daniela; KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Gregor, Sven	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Barth, Michael	IQWiG
Gregor, Sven	Düsseldorf
Jaschinski, Thomas	IQWiG
Lange, Stefan	IQWiG (Moderation)
Merkel, Michael	KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity
Nawrath, Steffi	Bundesverband Medizintechnologie e. V.
Neumeyer-Gromen, Angela	Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.
Rörtgen, Thilo	Protokollant Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW
Sauerland, Stefan	IQWiG
Schimmer, Christoph	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V.
Seidel, Dörthe	KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity
Tasar, Andrea	IQWiG
Weichert, Daniela	KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity
Zens, Yvonne	IQWiG

3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V.

3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Mögliche Ursachen für das Fehlen von Studienergebnissen zur VVS-Therapie: Welche Rückschlüsse lassen sich aus den jetzt nachgetragenen Informationen für die noch weiterhin fehlenden Informationen ziehen?
TOP 2	Stellenwert älterer Studien bzw. Wundheilungskonzepte: Sollte und kann man Studien mit inadäquaten Therapiekonzepten sicher abgrenzen?
TOP 3	Bedeutung der deutschen Studien DiaFuVAC und SAWHI-VAC: Inwieweit sollten diese Studien eine besondere Würdigung erfahren?
TOP 4	Verschiedenes

3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 25.10.2018, 13:00 bis 14:30 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Stefan Lange

3.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Stefan Lange: Guten Tag, meine Damen und Herren. Mein Name ist Stefan Lange. Ich bin stellvertretender Institutsleiter im IQWiG und habe die Freude und Ehre, heute diese Erörterung zum Vorbericht N17-01A zu moderieren.

Eine kurze Vorbemerkung meinerseits: Wir müssen heute leider mit Handmikrofonen arbeiten, weil wir kurzfristig ein Problem mit der Technik gehabt haben. Eigentlich könnte man sich bei so einer überschaubaren Runde wie unserer hier vorstellen, dass man gar keine Mikrofone benutzen muss, aber da wir diese Erörterung aufzeichnen und das Ganze durch einen Stenografen mitprotokolliert wird, bitten wir Sie dennoch, die Mikrofone zu benutzen. Ich vermute mal, dass die eingeschaltet sind – ich gucke den Herrn von der Technik an –, und Sie können da einfach hineinsprechen.

Ich komme nun zu den Präliminarien. Ihnen ist mit der Einladung mitgeteilt worden, dass wir die heutige Besprechung elektronisch aufzeichnen, mitstenografieren und ein Wortprotokoll dieser Diskussion im Internet veröffentlicht wird. Prinzipiell haben Sie mit der Zusage, hier teilzunehmen, dem zugestimmt. Sollten Sie sich zwischenzeitlich anders entschieden haben, dann bitte ich um eine kurze Rückmeldung. Das hätte dann aber blöderweise die Konsequenz, dass Sie nicht weiter teilnehmen können, da das für uns die zwingende Voraussetzung ist. Ich gucke mal in die Runde und sehe keine entsprechenden Wünsche. Dann haben wir diese Formalie geklärt.

Weil wir das aufzeichnen, bitte ich, das Mikrofon zu benutzen und möglichst immer den Namen zu nennen, nicht die Institution, sondern nur den Namen, damit das hinterher gut zugeordnet werden kann. Wir haben zwar Namensschilder, aber die sind nicht immer gut zu lesen und zu sehen.

Sie haben eine Tagesordnung zugeschickt bekommen. Das sind für uns Punkte, die wir aus den Stellungnahmen entnommen haben, die wir gerne mit Ihnen besprechen würden, wo wir Rückfragen haben. Das ist ja immer der Anlass für eine Erörterung. Wir haben aber auch einen TOP „Verschiedenes“. Wenn Sie noch etwas loswerden wollen, was Sie in der Tagesordnung nicht finden, dann können Sie uns das dort gerne wissen lassen.

Als letzten Punkt sagen wir auch jedes Mal – das hat sich ja mit den Erörterungen im Institut in den letzten knapp 14 Jahren ganz gut eingespielt, aber ich sage es trotzdem noch einmal –:

Wir wollen hier nicht über die Grundlagen der evidenzbasierten Medizin, über die Aufgaben des IQWiG und des Gemeinsamen Bundesausschusses sprechen. Das ist, glaube ich, in den vergangenen Jahren hinlänglich passiert. Auch über die Methoden wollen wir an und für sich nicht sprechen, weil wir das in der Diskussion unseres Methodenpapiers klar niedergelegt haben.

Soweit meine Vorrede. Gibt es von Ihrer Seite fragen dazu? – Das ist nicht der Fall.

Dann steigen wir in die Tagesordnung ein. Wir machen das so, dass aus der Projektgruppe heraus in die jeweiligen TOPs kurz eingeführt wird, und dann bitten wir Sie einfach um Ihre Einschätzung dazu. Gegebenenfalls haben wir noch Rückfragen. Das werden wir dann sehen.

Wir beginnen mit

3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Mögliche Ursachen für das Fehlen von Studienergebnissen zur VVS-Therapie

Stefan Sauerland: Ich möchte mit einer Vorbemerkung anfangen, damit das Ganze richtig in den Kontext eingeordnet werden kann. Wir können Ihnen als erstes mitteilen, dass nach dem jetzigen Stand mit hoher Wahrscheinlichkeit die Datenvollständigkeit für diesen Bericht auf über 70 % angestiegen ist. Das bedeutet, dass es anders als beim Vorbericht für den Abschlussbericht möglich sein wird, Aussagen zum Nutzen und Schaden abzuleiten. Die Datenvollständigkeit hat sich sowohl bei den Studien von industrieller Seite als auch bei den Studien mit akademischem Sponsor auf über 70 %, schätzungsweise etwa 80 % gesteigert. Aus unserer Sicht ist es erst einmal Anlass zur Freude, dass dies gelungen ist. Wir möchten uns an dieser Stelle ausdrücklich noch mal bei der Firma KCI bedanken, dass dort in einem nicht nachlassenden Bemühen die Studiendaten gesichtet und aufbereitet wurden. Gleichzeitig zeigt dieser Erfolg aus unserer Sicht aber auch, dass wir völlig zu Recht darauf gepocht haben, dass diese Daten im Endeffekt auf den Tisch kommen.

Nun zu unserer Frage: Welche Rückschlüsse lassen sich aus Ihrer Sicht aus den jetzt nachgetragenen Informationen für die noch fehlenden Informationen – es sind ja immer noch etwa 20 % fehlende Informationen – ziehen? Sind es wirklich primär technische Probleme, sind es Rekrutierungsprobleme, Schwierigkeiten, die Patienten nachzubeobachten oder Ähnliches, die eben bei Studien zur Wundheilung in den verschiedenen Indikationen besonders schwierig sind und die es besonders schwer machen, die Studienergebnisse zu berichten oder überhaupt erst einmal die Studien durchzuführen? Oder kommt es nicht auch vor, dass enttäuschende Ergebnisse die Weiterführung und dann am Ende die Publikation von Studien zumindest beeinflussen?

Moderator Stefan Lange: Das ist die Frage. Können Sie etwas dazu sagen? Wie schätzen Sie das ein? Warum ist immer noch ein nicht unerheblicher Teil von Daten nicht verfügbar? Haben Sie dazu Ideen? Das betrifft natürlich nicht nur die Firma KCI, aber Sie haben sich jetzt freundlicherweise gemeldet.

Michael Merkel: Für unsere Studien nur mal zur Klarstellung: Was würde genau fehlen? Ich glaube, bei uns ist es vollständig, oder irre ich mich jetzt da?

Yvonne Zens: Es ist ausreichend vollständig, um diese Daten jetzt verwenden zu können. Das können wir so schon sagen.

Michael Merkel: Das heißt, die Frage bezieht sich auf die gesponserten und die unabhängigen Studien?

Stefan Sauerland: Richtig. Wir haben ja das Problem beim Vorbericht sowohl bei den industriegesponserten als auch bei den IITs, bei den Investigator initiated Trials, gehabt. Insofern richtet sich die Frage tatsächlich an die gesamte Runde, ob man jetzt anhand der Studien, die jetzt verfügbar geworden sind, die doch aufgetaucht sind, irgendwie abmessen kann, wie groß das Problem mit diesen verbliebenen etwa 20 % fehlenden Studien ist. Sind das Studien, die tatsächlich nicht durchgeführt wurden? Sind das Studien, die irgendwo unterwegs mangels Rekrutierung abgebrochen sind? Was sind das für Studien? Für uns ist es wichtig, besser zu verstehen auch in diesem Feld, ob das Problem Publikationsbias erheblich ist oder ob man aus Ihrer Sicht irgendwelche Anhaltspunkte dafür hätte, zu sagen, das Problem ist nicht vorhanden, weil es in diesem Feld gang und gäbe ist, dass Studien abgebrochen werden, gar nicht erst begonnen werden oder Ähnliches passiert.

Christoph Schimmer: Können Sie mir noch einmal die Frage erklären? Wie können Sie davon ausgehen, dass 20 % der Studienergebnisse nicht da sind? Diese Frage verstehe ich nicht.

Stefan Sauerland: Wir haben verschiedene Informationen, um Studien zu erkennen. Eine von diesen Informationsquellen sind Studienregister. In den Studienregistereinträgen findet man relativ viele Studien – das ist das Hauptproblem –, die seit geraumer Zeit dort registriert sind und die auch laut Studienregistereintrag seit geraumer Zeit schon abgeschlossen sein sollten. Die WHO und auch verschiedene andere Organisationen empfehlen oder schreiben sogar vor, dass Studiendaten innerhalb von einem Jahr nach Studienende veröffentlicht sein müssen oder, wenn man nicht in der Zeitschrift unterkommt, zumindest in irgendeiner anderen Form öffentlich gemacht werden müssen. Da ist für uns die Frage: Warum funktioniert das nicht? Sind das Dinge, die tatsächlich zurückgehalten werden, oder sind das Daten, die in irgendeiner Weise nie erzeugt wurden?

Michael Merkel: Ich glaube, bei Wundstudien – das hat sich ja, glaube ich, im Verlaufe des ganzen Prozesses der Nutzenbewertung herausgestellt – ist das Hauptproblem das Rekrutierungsproblem. Das hat sich schon bei den ersten Studien – 2002, 2003, 2004 kann man das nachlesen – herausgestellt. Schon da waren die Ärzte nach einer bestimmten Zeit nicht willig, zu rekrutieren, oder sie haben es ethisch abgelehnt. Das zum einen.

Zum anderen haben wir teilweise eine lange Nachbeobachtungszeit. Innerhalb von einem Jahr ist es schwierig, das zusammenzubekommen. Wundstudien sind manchmal transsektoral. Es ist speziell in Deutschland schwierig, die Daten rechtzeitig und vollständig zu bekommen. Das

haben wir auch gesehen. Wundstudien sind also speziell. Das können wir, glaube ich, festhalten. Das hat man auch in der Kassenstudie gesehen. Die DiaFu-Studie hat ja auch Rekrutierungsprobleme gehabt. Das ist eine unabhängige Studie gewesen, und auch dort ist es aufgetreten. Es wurde ja auch einiges an Mitteln eingesetzt. Auch da war es zäh.

Daniela Weichert: Um Herrn Merkel zu ergänzen: Je länger die Rekrutierung dauert, desto teurer wird eine Studie. Bei vielen unabhängigen Studien, die nicht von der Industrie gesponsert werden, kann es auch sein, dass mit der Zeit einfach die Mittel wegfallen, oder es wird erst im Nachhinein festgestellt, welchen hohen organisatorischen Aufwand eine solche Wundstudie im Endeffekt bedeutet. Dazu kann uns sicherlich Frau Seidel mit Blick auf die SAWHI-Studie und DiaFu einiges sagen. Viele machen auch einen Registereintrag leichtfällig. Wir haben auch schon gesehen, dass die Studie dann gar nicht angefangen wird. Darüber hinaus wird kein Update gemacht. Generell, denke ich, müsste da mehr Kontrolle sein, dass Registereinträge generell verpflichtend sind, dass aber auch ein Update benötigt wird, was ja seit Kurzem auch verlangt wird.

Christoph Schimmer: Ich kann natürlich nicht konkret für Studien sprechen, die ich nicht kenne, die irgendwo in Registern eingetragen sind, warum die nicht durchgeführt worden sind. Ich kann Ihnen sagen, dass ich ein nationales Register zur Mediastinitis in Deutschland leite und dass ich als Leitlinienkoordinator auch eine Leitlinie zur Mediastinitis geschrieben habe, und ich habe natürlich auch schon Studien zur Mediastinitis betreut. Also, ich kann isoliert jetzt nur für die tiefe sternale Wundheilungsstörung sprechen und nicht für andere Wundheilungsstörungen wie den diabetischen Fuß – dazu kann ich gar nichts sagen –. Aber zur Mediastinitis kann ich sehr viel sagen. Die Studien, die ich betreut habe, den Einblick, den ich habe – ich habe selbst eine prospektiv-randomisierte Studie bei der DFG beantragt –, und auch die Erfahrung, die ich mit dem Register gemacht habe, ist, dass die Compliance über die Jahre nachlässt und die Rekrutierungsfreudigkeit der Kollegen auch dann oftmals gegen null geht und solche Studien dann oft leider verdämmern.

Stefan Sauerland: An dieser Stelle muss ich einmal klären, was wir mit Register meinen. Sie, Herr Schimmer, sprachen jetzt von registerbasierten Studien, wo Patienten registriert werden. Was wir aber meinen, sind Studienregister, wo Studien zum Beispiel im Deutschen Register für Klinische Studien, dem DRKS, eingetragen werden. Da begrüße ich sehr, wenn Frau Weichert sagt, dass sie sich wünscht, dass hier in Zukunft eine gewisse Verpflichtung auferlegt wird, dass solche Registereinträge aktualisiert werden. Die WHO hat tatsächlich in ihren Empfehlungen für die Betreiber von solchen Studienregistern vorgeschrieben – das ist ein Papier in Version 3 von 2018 –, dass solche Studienregistereinträge nach Möglichkeit jährlich aktualisiert werden sollten. Insofern hoffen wir natürlich sehr, dass das die Lage ein wenig verbessert. Wir sehen aber auch immer wieder, dass das bisher sehr auf Freiwilligkeit beruht und dass es dort Schwierigkeiten gibt.

Vielleicht können wir jetzt noch zu einem anderen Bereich kommen. Uns würde natürlich auch interessieren, wie wir die Arbeit des IQWiG in diesem Punkt verbessern könnten. Wir haben

jetzt diverse Autorenanfragen gestellt, wir haben diverse Kontakte zur Industrie aufgebaut und sind dort in eine enge Kooperation gekommen. Aber letztendlich sind doch sehr viele Informationen über Studien einfach nicht erhältlich, weil sich niemand auf unsere Anfragen rückmeldet. Das ist vor allen Dingen im akademischen Bereich so. Da würde mich interessieren, ob Sie da irgendwelche Tipps für uns haben, wie man die Informationen schneller erhalten kann, sodass das IQWiG gemäß den gesetzlichen Vorgaben relativ schnell zu einem Berichtsergebnis kommt, denn wir wollen ja mit unserem Bericht auch irgendwann fertig werden.

Michael Merkel: „Tipps“ ist ein gutes Wort. Ich kann nur für KCI und unsere Abteilung sprechen. Rufen Sie uns an. Wir helfen gerne, wenn wir was machen können. Dazu müssen wir es aber wissen. Ich weiß, Ihre Regularien sind sehr strikt, aber wenn wir können, dann helfen wir, wenn es möglich ist. Wir haben auch in laufenden Studien festgestellt, dass manchmal die Industrie einen sehr engen Kontakt zum Zentrum hat, deshalb meistens in der Klinik ist, sodass wir den Arzt auf der Station abpassen können und ihn persönlich bitten können, die E-Mail nicht einfach wegzuklicken, sondern sie zu beantworten. Allein das hilft manchmal. Ich glaube, Frau Seidel kann das bestätigen. Manchmal ist es gut, manchmal hat allerdings auch Frau Seidel den besseren Draht zu Kliniken.

Was die Register betrifft, noch eine Sache – darauf hat mich gerade Frau Weichert noch einmal aufmerksam gemacht –: Das eine Register hat – wie lange war das? – ein Jahr gebraucht, um …

Daniela Weichert: Die Rückmeldung von den Registern ist nicht immer zeitnah. Ich habe im Dezember 2017 die Ergebnisse einer Studie eingestellt. Bis heute sind sie noch nicht öffentlich. Ich habe die erste Rückmeldung vom Register im August bekommen, habe sie innerhalb von drei Tagen beantwortet, und seitdem warte ich wieder auf Rückmeldung. Man sieht also, dass etwas eingereicht wurde, aber veröffentlicht wird es oft deutlich später. Das mag an internen Prozessen liegen. Ich sage das, damit es nicht heißt, dass, wenn eine Studie nicht innerhalb von einem Jahr veröffentlicht ist, es nichts gibt oder nichts veröffentlicht werden soll, sondern das kann einfach auch an anderen Prozessen liegen.

Moderator Stefan Lange: Da würde ich gerne nachfragen. Das, was Sie gesagt haben, finde ich spannend. Ich weiß nicht, ob Sie die Publikation kennen, die aktuell im British Medical Journal gewesen ist, wo das ja auch so beklagt wurde. Ich habe jetzt nicht alle Leserbriefe oder Korrespondenz dazu verfolgt, aber das ist ein Aspekt, der mir ganz neu ist, und ich finde, das ist ein Einwand, den ich durchaus berechtigt finde. Ich will Sie jetzt nicht nötigen, zu sagen, um welches Register es sich handelt, wo Sie diese schlechte Erfahrung gemacht haben. Ich glaube, da haben Sie völlig recht. Wenn Prozesse dort in dieser Weise langwierig sind, dann relativiert das möglicherweise manche Klage. Natürlich müsste man dann auch differenzieren, ob das vielleicht auch daran liegt, dass die Fragen doch nicht so effizient beantwortet werden oder was auch immer. Das würde ich Ihnen jetzt nicht unterstellen wollen. Sie haben es ja gerade ein bisschen angedeutet, dass das nicht der Fall gewesen sein kann. Das ist in der Tat ein spannender Punkt. Vielen Dank für diesen Hinweis.

Ich habe noch eine Frage und bitte, diese zu klären. Herr Sauerland hatte gefragt, wie wir es hinbekommen können, dass wir möglichst alle Informationen bekommen. Dann haben Sie zunächst einmal darauf hingewiesen, dass bei vielen Studien die Rekrutierung schwierig ist – das verstehe ich – und dass die unter Umständen das Ziel überhaupt nicht erreichen, also man wollte 200 Patienten einschließen und nach 30 oder so merkt man, das macht alles keinen Sinn. Würden Sie denn sagen, es macht dann gar keinen Sinn, die Ergebnisse dieser 30 Patienten der Öffentlichkeit zur Verfügung zu stellen? Auch das kann ja interessant sein, mal davon abgesehen, dass es für die Fachöffentlichkeit natürlich auch interessant sein kann, zu wissen, dass es solche Schwierigkeiten gab, damit nicht der nächste die gleichen Fehler macht, die unter Umständen dazu geführt haben, was auch immer die Gründe dafür gewesen sein mögen, die Studie abzubrechen. Wie sehen Sie das? Sollten nicht auch Informationen zu abgebrochenen Studien verfügbar gemacht werden? Oder habe ich Sie da falsch verstanden? Aber das schien mir ein Argument dafür zu sein, dass die fehlenden Informationen an abgebrochenen Studien liegen.

Michael Merkel: Nicht jede Studie wird abgebrochen. Die läuft einfach aus. Da müsste man einmal definieren, was abgebrochen ist. Selbst bei den ganz unabhängigen Studien hatten wir das. Ein Arzt verlässt das Zentrum, und damit ist es gelaufen, oder er hat sich vermutlich – das ist eine rein persönliche Meinung – mit der Aufgabe einer Wundstudie überschätzt, die ja nach einem Eingriff nicht einfach endet. So eine Behandlung ist ja ein Prozess, speziell bei der Wunde, und es ist nicht einfach – ich will jetzt nicht despektierlich gegenüber den Ärzten sein – so: Ich mache einen Eingriff und schaue mal nach sechs Wochen kurz drauf und mache nach einem Jahr einen Follow-up. – Wir haben ja im Laufe verschiedenste Visiten, mehrere Eingriffe gemacht. Dann geht es ambulant, speziell in Deutschland. Dann muss ich als Klinik nachverfolgen, was ambulant passiert. Das ist schon rechtlich schwierig. Das erfordert Mühe. Und dann will eventuell der ambulante Arzt noch ein Honorar. Dann muss ich als Sponsor aber vorher einen Vertrag mit dem Arzt machen. Meine Kollegin korrigiert mich, wenn ich da falsch liege. Deshalb glaube ich, dass speziell das Thema „Wunde“ unfasslich schwierig ist. Was wir mit den Abgebrochenen machen, ist eine gute Frage. Da weiß vielleicht Frau Seidel mehr. – Weiß sie auch nicht, sie schüttelt den Kopf.

Yvonne Zens: Ich glaube, gerade Frau Seidel kann etwas dazu sagen, was man mit abgebrochenen Studien macht, weil wir haben ja von Ihnen die Daten zur ISAW-Studie bekommen. Das zeigt ja, dass die Erstellung eines Studienberichts zu einer abgebrochenen Studie – und seien es noch so wenige Patienten – möglich ist, und, ich denke, das sind wir den Patienten schuldig.

Dörthe Seidel: Ich habe wegen etwas anderem den Kopf geschüttelt, eher so wegen der Art der Kommunikation.

Ich stehe jetzt ein bisschen dazwischen. Ich arbeite sehr lange mit der Firma KCI zusammen für die beiden Studien SAWHI und DiaFu als Studienleiterin, aber dabei für die Universität Witten/Herdecke. Wir führen die Studien unabhängig durch als unabhängiges

wissenschaftliches Institut. Ich sehe aber beide Seiten. Ich sehe die Ansprüche, die einerseits von einer Institution wie dem IQWiG an Hersteller herangetragen werden, ich sehe aber auf der anderen Seite ein Unverständnis. Ich sehe aber auch in den letzten Wochen und Monaten – ich hoffe, die beiden sind mir nicht böse, wenn ich das sage – einen sehr starken Lernprozess. Ich glaube, dass die Ansprüche, die dort waren, oftmals nicht verstanden wurden. Das sehe ich aber auch bei anderen Firmen, mit denen wir arbeiten. Was ich mir dann wünschen würde, wäre natürlich, dass es den Herstellern leichter gemacht wird, das zu verstehen: Was müssen sie haben? Was müssen sie liefern? Was müssen sie vorhalten? Klarere Handlungsanweisungen.

Was in diesem Fall auch eindeutig war, war, dass hier zu wenig Zeit vorlag. Es war – das Leid wurde mir angetragen – gerade bei älteren Studien sehr schwierig, diese Dokumente zum Teil aus den USA zu beschaffen. Das hat natürlich zum Unwillen aufseiten des IQWiG geführt, weil die Informationen nicht rankamen. Man muss fertig werden, Berichterstattung usw. Ich habe da immer ein bisschen dazwischen gestanden. Ich glaube nicht, dass in irgendeiner Art und Weise eine Böswilligkeit oder eine Absicht vorgelegen hat, sondern es gab einfach ein Unvermögen, Daten zu berichten. Es liegen Rohdatensätze vor. Ich habe selbst bei uns im Institut – da oute ich uns jetzt – festgestellt, dass dort Studien vorhanden waren, die wir jetzt aufarbeiten, die einfach mit Datensätzen vorlagen, die jetzt, zehn Jahre später, veröffentlicht werden in Form eines Berichtes. Das ist nicht innerhalb einer Publikation veröffentlichbar, aber wir machen das jetzt alles fertig. Auch solche Leichen hatten wir als Institut im Keller. Ich weiß, dass auch andere Kollegen das haben. Das ist nicht schön. Das ist absolut unmöglich. Das sind jetzt aber auch keine Sachen, die für Themen vom IQWiG und G-BA relevant sind.

Ein Riesenproblem sind oftmals die Kliniker, die die Studien durchführen. Die möchten das gerne machen, sind sich aber überhaupt nicht bewusst, was auf sie zukommt, bringen das nicht zu Ende und geben dann auch keine Auskunft mehr. Das konnten wir auch im IQWiG-Bericht lesen, dass vielfach von klinischen Kollegen keine Beantwortung auf Anfragen erfolgt. Das kenne ich auch aus meiner Studienpraxis. Ich habe genau den gleichen Kampf mit Prüfzentren. Die nehmen teil, die schließen Patienten ein, und ich als Studienleiterin kann nachher zusehen, dass ich sie irgendwie dazu bekomme, mir die Daten zu liefern, obwohl der klinische Monitor, der Qualitätskontrolle vor Ort macht, zum Teil dort vor der Tür steht und nicht durchdringen kann. Mit solchen Problemen ist man auch konfrontiert, wenn es hier darum geht, woran es überall liegt.

Und dann das Thema „Finanzierung“. Ältere Projekte – das musste ich in meiner achtjährigen Berufspraxis bei Studien, die ich übernommen habe, feststellen – sind oft unterfinanziert. Nachverhandlungen mit Herstellern sind oftmals nicht möglich. Auch solche Projekte werden deswegen eingestellt bzw. brechen ab. Oftmals wird das einfach liegengelassen. Im besten Fall sind, wie ich es gerade genannt habe, die Rohdatensätze noch zur Verfügung, die man dann auch liefern kann. Dann stellt sich immer die Frage, wie wertvoll das noch ist, denn es sind keine Auswertungen gemacht worden. Das sind einfach Datenbänke, die dort liegen, worum sich niemand mehr gekümmert hat, weil er natürlich gedacht hat: Es sind 30 von 500 Patienten eingeschlossen worden. Das können wir uns jetzt sparen. – Was wir als Institut natürlich

machen, ist – wir arbeiten da ganz anders, und deswegen arbeitet ja hoffentlich die Firma mit uns zusammen, auch aus diesem Grund –, dass wir sagen, wenn, dann machen wir das von A bis Z. Wir haben für ISAW – das hat Frau Zens gerade richtig gesagt – mit ein paar eingeschlossenen Patienten einen vollständigen Studienbericht geliefert, der natürlich relativ aufwendig ist. Das machen wir aber, weil wir uns als unabhängige Einrichtung vertraglich dazu verpflichtet haben, qualitätskonform ordnungsmäßig zu arbeiten.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank, Frau Seidel, für diese sehr ausführliche, teils auch sehr ehrliche Antwort. Wir müssen aufpassen, dass Moralische etwas außen vor zu lassen. Wir haben nicht die Absicht, die – in Anführungsstrichen – Leichen aus dem Keller zu holen. Dass die Situation unterschiedlich ist, wenn wir glauben, es gibt professionelle Strukturen – davon gehen wir mal bei einer Firma wie KCI aus – oder wir sind im akademischen Bereich, da kann man eventuell noch mal differenzieren. Ich habe aber auch den Äußerungen von Ihnen, Frau Weichert, Herr Merkel, entnommen, dass Sie einen Lernprozess vollzogen haben. Das sind Erfahrungen, die wir jetzt auch nicht zum ersten Mal machen, dass die Strukturen im Bereich der Medizintechnikindustrie andere sind im Vergleich zur Pharmaindustrie, wo es seit 20 Jahren selbstverständlich ist, dass man für jedes angefangene Projekt, für jede angefangene Studie natürlich einen Bericht erstellen muss. Das sind einfach gesetzliche Vorgaben. Da hinken wir vielleicht noch ein bisschen hinterher.

Ich habe das Gefühl, dass ich erhellende Antworten bekommen habe. Ich weiß jetzt nicht, wie es der Projektgruppe geht.

Steffi Nawrath: Wir haben, nachdem wir die Tagesordnung gesehen haben – ich bin ja stellvertretend von mehreren Industrieunternehmen delegiert worden, hier teilzunehmen –, erörtert. Herr Dr. Sauerland hat vorhin die Frage gestellt, was Sie als IQWiG möglicherweise besser machen können. Wir haben darüber diskutiert und gesagt: Es kommt halt dann irgendeine Anfrage schriftlicher Art an die Unternehmen, an die Studienzentren oder Ähnliches. Als BVMed haben wir eine gute Erfahrung damit gemacht, einen runden Tisch, eine Diskussionsrunde oder irgendetwas voranzustellen, wo man sagt, wir können uns einfach darüber verständigen und haben ein besseres Verständnis davon, was in welchem Zeitrahmen gebraucht wird oder nicht. Unabhängig davon, dass ich natürlich auch für die Firma Smith & Nephew teilweise damit betraut war, da gibt es Wechsel in Personen, auch in Unternehmen, die quasi Anfragen bekommen. Frau Zens kann das sicherlich bestätigen. Man muss sich mit internationalen Kollegen austauschen. Man muss Dinge herantragen, die einem überhaupt nicht vorliegen. Ich glaube, das ist in jedem Unternehmen ein Prozess. Wenn man im Vorfeld eine Diskussion, einen runden Tisch, ein Hearing oder was auch immer hat, dann ist es, glaube ich, für jeden, der beteiligt ist, sehr viel einfacher, die Gegenseite zu verstehen.

Moderator Stefan Lange: Ich möchte jetzt keine Fronten aufmachen, Seite und Gegenseite.

Zum Hearing: Wir haben, glaube ich, auch mit Ihrer Hilfe, jedenfalls mithilfe Ihres Verbandes mal versucht, eine Mustervereinbarung zu erstellen. Da gab es ein bisschen Schwierigkeiten.

Das lag, glaube ich, weniger am BVMed als an dem anderen Verband. Aber die ist jetzt entstanden. Da hatten wir gedacht, das sei einigermaßen eindeutig. Jedes Mal ein Hearing zu machen, würde, glaube ich, ein bisschen weit führen. Ich denke, wir haben natürlich etwas gelernt. Sie sagen, geht doch mal ans Telefon. Nun haben wir natürlich auch unsere Regularien, die wir nicht nur uns selbst gemacht haben, weil wir das so schön finden, sondern es muss halt alles sehr transparent sein. Das ist natürlich bei Telefonanrufen schwierig. Das kann man mal machen, aber wir hoffen doch, dass es vielleicht in Zukunft auch für andere deutlicher ist, was wir eigentlich brauchen und was wir uns vorstellen.

Stefan Sauerland: Ich würde da zustimmen. Ich glaube, die Frequenz der Telefonate zwischen dem IQWiG und der Firma KCI hat fast den Charakter eines Hearings gehabt und wird sich vielleicht auch weiter so gestalten. Der Austausch ist also schon sehr intensiv.

Dem anderen, was Sie gesagt haben, würde ich auch zustimmen, dass es da eine deutliche Verbesserung gibt und dass es gerade bei diesen Studien, die mehr als 10 oder zum Teil 15 Jahre zurückliegen, natürlich schwierig ist, diese Daten noch herbeizuholen. Das einzige, was ich dazu noch kritisch anmerken möchte, ist, dass wir diese Daten bereits seit zehn Jahren suchen. Das ist ja ein Projekt, an dem IQWiG und G-BA schon relativ lange arbeiten und immer wieder neue Evidenz zusammentragen. Da hätte ich mir eigentlich gewünscht, dass die Hersteller proaktiv das, was sie an Daten, wie das Frau Seidel eben schilderte, verfügbar haben, entsprechend aufbereiten, sodass man diese Dinge nicht erst mühselig aus Archiven in fernen Ländern besorgen muss, sondern diese Dinge verfügbar hat oder vielleicht sogar selber proaktiv auf irgendeine Weise schon öffentlich gemacht hat. Aber ich sehe genauso wie Sie hier eine deutliche Tendenz zu Verbesserungen. Das hat sich im Verlauf der Jahre verändert. Es sind jetzt auch andere gesetzliche Grundlagen geschaffen. Von daher hoffen wir mal, dass das eher eine Altlast ist, über die wir irgendwann Gras wachsen lassen können.

Moderator Stefan Lange: Gut. Der Ermahnungen sind genug gesprochen. Haben Sie noch etwas zu ergänzen? – Okay. Dann erst einmal vielen Dank für diese Diskussion.

3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Stellenwert älterer Studien bzw. Wundheilungskonzepte

Stefan Sauerland: Wie schon erwähnt, ist die Vakuumwundversiegelung seit langen Jahren klinisch in der Anwendung; etwa 25 Jahre sind das jetzt. Bei der Bewertung der älteren Studien wurde von Ihrer Seite in den Stellungnahmen an mehreren Punkten immer wieder betont, dass es zum Teil schwierig sei, diese alten Studien für die heutige Bewertung der Vakuumwundversiegelung heranzuziehen. Da ist zum einen angeführt worden, dass in einzelnen Studien die VVS-Therapie bis zum kompletten Wundverschluss weitergeführt wird, anstatt dass man bei adäquater Granulation des Wundgrunds eine Sekundärnaht oder eine plastische Deckung durchführt. Als weitere Kardinalfehler einzelner Studien wurde vorgebracht, dass nekrotisches Gewebe im Wundgrund teilweise nicht entfernt worden sei, dass keine Kompressionstherapie bei Ulcus-Cruris-Patienten erfolgt sei oder dass die Vakuumversiegelungstherapie off-label direkt auf freiliegenden Organstrukturen, also Faszien, Darm, Blutgefäßen etc., aufgebracht worden sei. Unsere Frage oder das, was wir mit Ihnen

gerne diskutieren würden, wäre jetzt, inwieweit man tatsächlich solche Studien, ältere Studien mit inadäquaten Therapiekonzepten, eindeutig abgrenzen kann. Gibt es aus Ihrer Sicht klare Kriterien, die es erlauben, eine Studie zur Vakuumwundversiegelungstherapie als veraltet zu bezeichnen?

Michael Merkel: Wir haben ja 2007 klinische Richtlinien herausgegeben und unseren Kunden zur Verfügung gestellt, in denen genau diese Punkte adressiert werden. Es muss ein Behandlungsziel festgelegt werden. Das wäre diese Granulation. Das haben wir ja in den Studien danach implementiert, sozusagen daraus gelernt. In den Richtlinien steht, nicht auf nekrotisches Material, nichtuntersuchten Fisteln. Es wurde also genau festgelegt, was zu tun ist und wie man es falsch anwendet. Da ist es eigentlich ganz genau abgegrenzt und nachzulesen, was richtig und falsch ist, dass also eher patientenindividuell die Therapie anzuwenden ist und nicht banal bis zum Wundverschluss einfach durchgeVACt wird, um es mal ganz platt auszudrücken.

Stefan Sauerland: Da möchte ich gerne ganz konkret nachfragen: Sie haben uns geschrieben zu der Studie VAC 2001-01, dass hier viele Patienten anscheinend keine Entfernung von nekrotischem Gewebe erhalten haben. Aber die Gebrauchsanweisung von 2005 nennt nekrotisches Gewebe im Wundgrund als eine Kontraindikation.

Das zweite ist die Studie 2001-02 zu venösem Beinulzera. Da haben Sie in der Stellungnahme geschrieben, dass hier vermutlich eine große Zahl von Patienten keine oder nur eine unzureichende Kompressionstherapie erhielt. Wenn man in dem Study Report nachliest, dann steht dort schon in der Einleitung, dass der Kern der Behandlung eben die Kompressionstherapie ist. Das Therapieregime wurde dann geändert. Es gibt ein Protokollamendment, wo tatsächlich erwähnt wird, dass jetzt akzeptable Kompressionsbehandlungen ins Protokoll aufgenommen wurden. Aber das Protokollamendment ist von Juni und das Studienprotokolloriginal ist von Mai desselben Jahres, nämlich 2001. Da sehe ich jetzt nicht, dass da viele Patienten in diesem einen Monat falsch behandelt worden sind, sodass man diese Studie aus diesem Grund als veraltet werten sollte.

Ich habe noch ein drittes Beispiel, das ist die Studie VAC 2002-10. Das ist eine Studie zu Abdominalwunden, zum Teil Patienten mit offenem Abdomen. Da hatten Sie uns geschrieben, dass hier die Studienergebnisse eingeschränkt seien, weil eben off-label therapiert wurde, indem der Schwamm direkt auf freiliegende Organstrukturen aufgebracht wurde. Und in dem Protokollamendment steht auch, dass das Studienprotokoll in diesem Punkt noch mal verstärkt wurde, um den Investigators klarzumachen, dass hier eben die Verbände nicht in dieser Art und Weise eingesetzt werden dürfen. Das ist aber aus dem Protokollamendment aus August 2002, und die Studie lief noch bis 2004. Also, da hat man relativ schnell und relativ früh gegengesteuert, um die Studie in die richtige Bahn zu bekommen.

Insofern hat uns etwas überrascht, dass Sie so sicher sind, dass bei diesen Studien eine Therapie angewendet wurde, die anscheinend nicht den Standards entsprach. Mich würde auch interessieren, ob Sie da irgendwelche weiteren Quellen haben, woher Sie diese Informationen ableiten, denn aus dem Studienprotokoll und aus dem Final Status Report jeweils ergibt sich unserer Ansicht nach nicht, dass da ein größerer Anteil von Patienten in einer heute und auch damals schon als falsch zu bezeichnenden Art und Weise behandelt wurde.

Daniela Weichert: Uns geht es vor allem darum, dass die VAC an sich falsch angewandt wurde. Im Protokoll werden die Prüfer aufgefordert, die VAC bis zum Wundverschluss anzuwenden. Der Wirkmechanismus der VAC ist aber, ein ausreichendes Granulationsbett zu erzeugen. Alle diese Studien wurden zu einem frühen Zeitpunkt durchgeführt, zu dem die VAC noch eine relativ neue Therapie war. Wie Herr Merkel schon angemerkt hat, unsere Richtlinien haben wir erst 2007 veröffentlicht. Das ist der Hauptgrund, warum wir sagen, diese Studien haben das falsche Therapieziel. Sie sind nicht zielorientiert, nicht patientenorientiert durchgeführt worden.

Wir haben auch nur die Protokolle und die Abschlussberichte wie Sie. Jedoch sehen wir zum Teil, dass diese Protokolle nicht entsprechend umgesetzt wurden. Das aus Rückmeldungen, die wir von damals erhalten haben.

Moderator Stefan Lange: Dazu würde ich gerne nachfragen. Das scheint mir ein bisschen widersprüchlich zu sein. Sie erscheinen mir als so jung, dass Sie, glaube ich, damals gar nicht an diesen ganzen Dingen beteiligt gewesen sind, aber ich frage mich ein bisschen, wenn Sie sagen, schon in den Protokollen ist etwas angelegt, was eigentlich nicht adäquat ist … Oder habe ich Sie falsch verstanden? Wenn im Protokoll steht, die Vakuumwundversiegelungstherapie soll bis zum Wundverschluss angewendet werden – so habe ich Sie gerade verstanden, hätte in einem Protokoll gestanden –, aber das ist eigentlich nicht adäquat, weil vorher eigentlich beendet werden soll, wenn ausreichend Granulationsgewebe sichtbar ist, wie kann es denn dann sein, dass offensichtlich auch unter der Verantwortung der Firma ein solches Protokoll entsteht, was ja offensichtlich nicht dem eigentlichen Wirkprinzip der Therapie entspricht? Ich frage einfach aus Interesse, aber, wie gesagt, Sie können das vielleicht gar nicht wissen, weil Sie damals noch gar nicht dafür verantwortlich waren.

Michael Merkel: Wir wissen nicht, wie die Protokolle entstanden sind, und wir haben auch keine Unterlagen, die uns vorliegen, von denen wir wissen, wie die kreiert worden sind und was der Hintergrund ist. Wir vermuten, weil die Therapie noch in einem relativ frühen Stadium war, dass diese Studien so auf den Weg gebracht worden sind, also dass es – ganz salopp gesagt – ein ganz normaler Lernprozess war. Vielleicht ist ja jemand im Raum, der damals näher dran war und uns da erleuchten kann.

Sven Gregor: Ich bin seit 1996 klinisch tätiger Chirurg. Die Kollegen, die sich in der damaligen Zeit mit der Vakuumversiegelungstherapie beschäftigt haben, haben uns gegenüber, die wir heute hier sitzen, einen großen Vorteil: Es waren sehr innovative Menschen, das heißt Leute,

die sich zu dieser Zeit extrem intensiv mit der Methode beschäftigt haben, weil sie so innovativ war, weil sie so spannend war. Die Diskussionen, die auch in späteren Jahren noch geführt worden sind, gingen weit über das hinaus, was wir heute diskutieren. Das heißt, die Unterstellung „weil alt, deshalb schlechter“ würde ich so auf keinen Fall unterschreiben, sondern eher das Gegenteil: weil neu, viel detaillierter betrachtet und in vielen Punkten sehr differenziert angewendet.

Als jemand, der die Methode auch als Kliniker bis heute im Krankenhaus begleitet und auch in der Ausbildung junger Kollegen begleitet, muss man auch sagen, wir sind da nicht besser geworden, wenn es darum geht, das differenziert einzusetzen, sondern diese Detailverliebtheit, die Genauigkeit, die Akribie, die die Kollegen der damaligen Zeit an den Tag gelegt haben, ist heute nicht so verbreitet. Von daher finde ich die Schlussfolgerung, zu sagen, weil es älter ist, ist es schlechter gewesen, nicht gerechtfertigt. Ich würde eher soweit gehen, zu sagen, die Kollegen, die sich damals mit der Methode beschäftigt haben, haben das deutlich akribischer getan aus der Innovationssituation heraus, als wir es vielleicht heute tun. Deshalb würde ich keinen Grund sehen, diese alten Arbeiten per se auszuschließen.

Michael Merkel: Wir haben ja nicht gesagt, dass die nicht akribisch gearbeitet haben, sondern dass eventuell das Behandlungsziel bei diesen Studien nicht das richtige war. Oder verschließen Sie mit der VAC Wunden heute, wenn Sie sie anwenden? Ich weiß es nicht.

Christoph Schimmer: Selbstverständlich nicht. Es ist und bleibt die Überführung von der Sekretionsphase in die Granulationsphase. Das ist völlig klar und unbestritten auch sinnvoll.

Ich kann das, was Herr Gregor gesagt hat, nur unterstützen. Die Kollegen, die damals damit angefangen haben – ich kann, noch mal betont, nur für die Herzchirurgie sprechen –, haben sicherlich, was die Letalität angeht, einen Quantensprung erlebt. Der offene Thorax, der eitrige offene Thorax mit der Mediastinitisentzündung auch der tiefen Strukturen am Herzen und der Osteomyelitis am Sternum, die früher mit Spüldränagen behandelt worden sind oder eben gepackt geworden sind und über Bauchtuchwechsel immer wieder durchgeführt worden sind, und dann die Einführung der damals noch neuen Vakuumtherapie haben einen definitiven Quantensprung in der Reduktion der Letalität ergeben. Deswegen war es auch so schwierig, hier prospektiv-randomisierte Studien zu etablieren, weil da auch ethische Bedenken seitens der Ethikkommission da waren bei den Inzidenzen, die halt nun mal einfach in Observationsstudien da waren, überhaupt noch zu begründen.

Die Detailverliebtheit, die Sie angesprochen haben, ist sicherlich gegeben. Zieht man mit 125 mm Hg oder mit 75, macht man kontinuierlich oder diskontinuierlich – das sind Detailverliebtheiten, wo dann natürlich auch Studien sehr schwer werden, gar keine Frage. Aber das Grundlegende steht außer Frage.

Moderator Stefan Lange: Was die Ergebnisse angeht für eine spezifische Indikation, darauf, glaube ich, wollen wir uns nicht kaprizieren. Ich erinnere mich noch. Ich war an dem ersten

Bericht beteiligt und habe zu dem, was Sie gerade geschildert haben, auch Daten gelesen. Ich muss gestehen, ich habe die Daten damals nicht alle verstanden. Aber das hat sich ja vielleicht geändert. Die entsprechenden Publikationen waren damals grauslich. Das muss man wirklich einmal sagen. Ich befürchte, da hat man nicht unbedingt Äpfel mit Birnen, ohne dass das despektierlich gemeint ist, weil wir von Menschen sprechen, verglichen, aber so richtig klar war mir das nicht. Aber vielleicht hat sich das geändert. Das werden wir dann ja sehen.

Stefan Sauerland: Ich würde gerne noch mal bei der Firma KCI nachfragen, weil Sie eben sagten, dass man damals zum Teil Patienten mit der Vakuumwundversiegelung behandelt hat, bis wirklich die Wunde komplett zugeheilt war. Wir haben uns natürlich die Studienprotokolle, soweit sie uns vorlagen, angeschaut. Gerade in der ältesten Studie VAC 2001-01 steht im Studienprotokoll explizit als primäres Behandlungsziel „facilitation of surgical closure“, also der chirurgische Verschluss der Wunde. Insofern bin ich unsicher, woher Sie die Erkenntnis nehmen, dass in den damaligen Studien die Patienten nicht in adäquater Weise bei Erreichen einer genügenden Granulation im Wundbett eine Sekundärnaht oder eine plastische Deckung welcher Art auch immer erhalten haben.

Michael Merkel: Wir haben nicht gesagt, es wurde so gemacht, wir haben nur gesagt, es steht im Protokoll so drin. Wir haben den Schluss daraus gezogen, weil wir – ich glaube, das steht auch in unserem Kommentar – uns die prozentuale Granulationsgewebeverteilung angeschaut haben. Ich hoffe, ich sage das richtig. Und wir haben das daraus geschlossen, weil die VAC-Zeit so lang war. Wenn ich die VAC zu lange anwende, dann stagniert irgendwann die Wunde. Das ist auch wieder eine individuelle Geschichte. Aber irgendwo gibt es ein Punkt, wo mir die VAC nicht mehr weiterhilft. Wenn ich sie 30, 40 Tage – vielleicht können die Ärzte das bestätigen – anwende, dann ist das eher kontraproduktiv. Irgendwann stagniert eine Wunde, und dann muss ich mir etwas anderes einfallen lassen. Wir haben uns das Granulationsgewebe angeschaut, wie viel Prozent der Patienten das haben, und haben dann daraus geschlossen, dass hier irgendetwas nicht korrekt angewendet worden ist. Also, die VAC war zu lange drauf, und dann stagniert es. Und da das primäre Endziel des IQWiG ja der schnelle Wundverschluss ist – darin sind wir uns einig –, hilft mir das natürlich nicht. Wenn es länger dauert, kann ich das nicht verwenden, um daraus einen Vorteil zu ziehen.

Moderator Stefan Lange: Ich habe gerade ein bisschen gezuckt, als Sie gesagt haben, wir sind uns bei irgendetwas einig, was den schnellen Wundverschluss angeht. Da bin ich jetzt nicht so sicher. Ich persönlich – das ist meine persönliche Meinung; vielleicht haben wir das anders beschrieben – finde einen nachhaltigen Wundverschluss wichtig, nicht einen schnellen. Was habe ich von einer Wunde, die sich schnell verschließt und nach drei Tagen wieder aufgeht? Aber gut, das ist ein anderes Thema.

Christoph Schimmer: Ich kenne die Studienprotokolle von den Studien, über die Sie jetzt gesprochen haben, nicht. Ich weiß nicht, ob zum Beispiel Grundvoraussetzung war, dass das an ein und denselben Chirurgen gebunden ist, denn wenn das nicht an ein und denselben Chirurgen gebunden ist, ist definitiv der Fall so, das, was der eine Chirurg als ausreichendes

Granulationsgewebe sieht, sieht der andere nicht. Das ist durchaus eine Möglichkeit, dass hier Wechsel anstatt Beendigung der VAC-Therapie durchgeführt wird. Ich kenne die Protokolle nicht. Nur ergänzend.

Stefan Sauerland: Die Studien sind natürlich überwiegend oder sogar ausschließlich multizentrisch durchgeführt. Damit hat man immer die Möglichkeit, dass einzelne Studienärzte, -ärztinnen die Vakuumwundversiegelungstherapie länger angewendet haben und andere sie kürzer angewendet haben.

Für mich ergibt sich jetzt quasi als Fazit, dass wir anhand des Protokolls nicht ausschließen können, dass nicht auch relativ viele Patienten korrekt im heutigen Sinne behandelt wurden. Und wenn es dann einzelne Zentren oder einzelne Kollegen gab, die die Behandlung relativ lange durchgeführt haben, ohne dass es eigentlich weiter sinnvoll gewesen wäre, dann müssen wir das so mitnehmen. Auf jeden Fall können wir keine scharfe Grenze ziehen, auf deren Grundlage wir bestimmte Studien tatsächlich komplett ausgrenzen könnten.

Michael Merkel: Woran machen Sie es fest, dass Sie es nicht können, wenn Sie es andersherum auch nicht können?

Moderator Stefan Lange: Ich wüsste, ehrlich gesagt, gar keinen Grund. Ich habe Sie jetzt so verstanden: Seit 2007 haben wir das klar aufgeschrieben. Ab spätestens diesem Zeitpunkt müsste jedem klargewesen sein, wie es jetzt zu laufen hat. – Jetzt könnte man sagen: Okay, alle Studien bis einschließlich 2006 vergisst man, und ab 2007 fängt man an, sich das genauer anzuschauen. – Wenn das so wäre, dass vorher alles schlechtgelaufen ist, dann würde man das natürlich auch sehen können. Das heißt, wenn wir vorher nicht so tolle Ergebnisse hätten aus den beschriebenen Gründen, dann würden wir doch sehen, ab 2007 wird alles gut. Insofern gibt es, glaube ich, gar keinen Grund, es nicht darzustellen. Für uns war es trotzdem spannend, mal zu gucken … Ich glaube, Sie haben uns noch mal mit ein paar Sachen geholfen, wie Sie zu der Einschätzung gekommen sind, dass nach heutigem State of the Art damals manches nicht State of the Art gemacht worden ist.

Ich habe noch eine Frage. Sie haben gesagt, die haben die VAC nicht so richtig schön angewendet. Das hängt vielleicht auch damit zusammen – das muss ich nun ein bisschen interpretieren –, dass eben sowohl die klinischen Kolleginnen und Kollegen als auch Sie als Hersteller gelernt haben, dass man das irgendwie ein bisschen ändern muss. Aber das betrifft doch eigentlich auch den Standard, also auch die Wundversorgungskonzepte, die ohne die Vakuumversiegelungstherapie, also die Kontrollgruppe im Grunde genommen … Auch da kann ja furchtbar viel schiefgelaufen sein. Da können ja auch Fehler im Protokoll gewesen sein. Oder kann man das völlig ausschließen, sodass das also immer völlig super gemacht worden ist?

Michael Merkel: Die Standards waren ja festgeschrieben. Wir nehmen an, dass die Standardtherapie, die ja dort die gängige ist, korrekt angewendet worden ist.

Moderator Stefan Lange: Das Argument verstehe ich nicht. Laut Protokoll war ja auch die Anwendung der VAC festgeschrieben. Sie haben aber gelernt, haben festgestellt: Das war möglicherweise nicht ganz richtig, was wir damals im Protokoll hineingeschrieben haben. – So kann es doch auch genauso gut für die Standardtherapie sein, dass vielleicht vor 15 Jahren dort ein Wundversorgungskonzept angewendet worden ist, was man heute nicht mehr so machen würde. Das kann doch für beide Komponenten, also sowohl für die Vakuumversiegelung als auch für die Standardtherapie, gelten.

Michael Merkel: Und der Schluss daraus wäre dann?

Moderator Stefan Lange: Der Schluss ist, dass wir in der Medizin lernen. Das ist sozusagen eine Trivialität. Das betrifft aber im Grunde genommen in gleicher Weise, würde ich jetzt denken, Konzepte, ob sie nun neu oder älter sind. Ob das dann wirklich eine Verzerrung hineinbringt, denn das wäre Ihre Sorge, das frage ich mich gerade an der Stelle. Aber vielleicht ist es ja auch falsch. Vielleicht können ja die Kollegen sagen, Herr Schimmer oder Herr Gregor: Nein, in der Standardtherapie hat sich in den letzten 20 Jahren überhaupt nichts geändert. – Das kann ja sein. Ich kenne mich da jetzt nicht so aus.

Michael Merkel: Wir haben ja gerade mit den Kollegen, die Sie ansprechen, gesagt, dass keiner mit der VAC die Wunde verschließt. Das ist ja eine Aussage. Herr Gregor hat sich nicht dazu geäußert. Verschließen Sie, in Ausnahmefällen?

Sven Gregor: Das hängt davon ab, was Sie für eine Wunde mit welchem Wundziel haben. Sie haben es eben selber gesagt. Sie müssen im Vorfeld ein Wundziel definieren. Und Sie haben natürlich Sonderfälle, bei denen auch die Adaptation der Hauträndern mit der Methode als Wundziel definierbar ist. Und dann können Sie dieses Ziel auch mit der Methode erreichen.

Herr Schimmer hat zu Recht darauf hingewiesen, dass wir an einer Stelle tatsächlich ein Problem haben, nämlich bei dem individuellen Chirurgen, und zwar nicht bei der Person, sondern bei der Tatsache, dass wir bekanntermaßen in all den Studien nie definiert haben, wer eigentlich die Methodenwechsel macht. Ich sage bewusst nicht „Verbandswechsel“, sondern „Methodenwechsel“. Dass es dabei eine individuelle Klasse gibt, ist etwas, was wir in allen Studien zur Wundbehandlung so gut wie überhaupt nicht abbilden. Ich weiß nicht, wie das im Mediastinitisbereich ist, ob Sie da einen Schritt weiter sind. Das ist ein Thema, das wir bisher alle nicht angepackt haben, was ich persönlich für ein sehr wichtiges Thema halte, aber das ist nicht mehr als eine persönliche Meinung.

Aber das, was ich meine, ist in dem Bereich in diesem Rahmen völlig uninteressant, sondern das, worum es hier geht, ist: Was haben wir an Daten? Auf was können wir uns berufen? Die Protokolle in beiden Armen muss man sich jeweils genau angucken. Wenn Protokolle so waren, dass sie haarsträubend erschienen, zum Beispiel in der Kontrollgruppe, dann haben wir das intern diskutiert und die Ergebnisse entsprechend bewertet. Auch in der Kontrollgruppe können

natürlich Fehler in der Anwendung gemacht werden, denn dieses Problem gilt für die Kontrollgruppe ganz genauso wie für die Interventionsgruppen.

Moderator Stefan Lange: Okay. Ich glaube, soweit ist das für uns erst einmal klar. Ihr Ratschlag ist also – ich glaube, das haben Sie auch in der Stellungnahme geschrieben –: Haltet euch an 2007. Danach gibt es kein Problem mehr. – Nein, falsch?

Daniela Weichert: Ich möchte noch hinzufügen, dass es unabhängig von der Behandlung auch darum geht, wie diese Studien zu der damaligen Zeit durchgeführt wurden. Das haben wir auch in unserer Stellungnahme beschrieben. Wir haben, weil Sie es gerade erwähnen, bei der VAC 2001-01 eine über 70%ige Drop-out-Rate. Wir haben vorhin über die Schwierigkeiten mit Wundstudien gesprochen. Die Frage ist: Sind die Daten, die wir hier sehen, wirklich relevant? Kann man die anwenden? Wenn Sie zur Behandlung wie Kompressionstherapie genauere Fragen haben, können wir da gerne noch mal hineinschauen, wenn Sie uns das zukommen lassen. Dann können wir dazu noch einmal Stellung nehmen.

Generell denke ich: Die Art und Weise, die Qualität der Daten, die Studien wurden abgebrochen, die Daten wurden nicht validiert, es liegen zum Teil nur Rohdaten vor, wir wissen nicht, inwieweit wirklich ein Close-out stattgefunden hat – aus all diesen Gründen sind für uns diese Daten nicht adäquat, um in so ein Verfahren eingeschlossen zu werden.

Moderator Stefan Lange: Okay. Das ist noch ein zusätzlicher Aspekt. Da darf ich aber davon ausgehen, dass das bei Studien nach 2007 alles ordnungsgemäß war, ein wunderbares Monitoring mit einer Validierung der Daten und mit Queries und einer Plausibilisierung. Das nehme ich jetzt mal an. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass bei den alten Studien genau das gefehlt hat. Das, was man heutzutage sozusagen standardmäßig GCP macht, also Monitoring, Plausibilisierung, Validierung der Daten, ist damals aus verschiedenen Gründen vielleicht nicht passiert. Aber ab 2007 ist das schon so?

Daniela Weichert: Die Standards bei uns haben sich über die Jahre hinweg verbessert. Ich kann zum heutigen Zeitpunkt sagen, weil ich selber klinische Projektleiterin bin, dass wir diese Standards haben.

Yvonne Zens: Frau Weichert, ich habe noch eine Rückfrage. Habe ich Sie richtig verstanden, Sie schlagen nicht vor, der Cut-off ist 2007, ab da ist alles super gelaufen, sondern Sie beziehen sich bezüglich der Nichtverwertbarkeit der Daten ausschließlich auf diese vier Studien, die auch in Ihrer Stellungnahme einen großen Raum eingenommen haben, wo Sie diese Wirksamkeitsanalysen nachgeliefert haben?

Daniela Weichert: Nein. Die Standards wurden verbessert. Die Studien, die 2007 öffentlich wurden, wurden ja zum Teil schon vorher durchgeführt. Wir haben hier Registereinträge. Wir haben die publiziert. Wir haben einen Abschlussbericht vorliegen. Das war ja mit der Hauptgrund, der bei diesen alten Studien gefehlt hat. Hinsichtlich dessen haben wir also alles

gemacht. Ich kann nur nicht genau auf die Abläufe eingehen, die damals zur Qualitätskontrolle implementiert wurden.

Moderator Stefan Lange: Gut, dass Sie das gerade noch einmal gesagt haben, damit wir es auch verstehen. Sie haben völlig zu Recht gesagt, 2007, wenn man mal so ein fixes Datum nähme … Heißt das denn jetzt Publikationsdatum oder Beginn der Studie? Das ist mir, ehrlich gesagt, jetzt auch nicht so klar. Wenn Sie sagen, wir haben eigentlich erst 2007 der Öffentlichkeit klargestellt, wie die Vakuumversiegelungstherapie anzuwenden ist, dann könnte man sinnvollerweise nur Studien nehmen, die erst 2007 begonnen haben, nachdem alle wussten, wie es zu laufen hat. Die wurden dann aber viel später publiziert. Oder meinen Sie, ab Publikationszeitraum 2007 ist alles gut? Mit Ihrem Vorschlag haben wir natürlich genau diese Schwierigkeiten. Wie sollen wir den denn umsetzen? Ich bin, ehrlich gesagt, sehr skeptisch, dass man ihn umsetzen kann, aber vielleicht können Sie uns da noch mal auf die Sprünge helfen.

Michael Merkel: Ich glaube, wir können kein fixes Datum festlegen. Damit tun wir uns wahrscheinlich schwer.

Moderator Stefan Lange: Okay. Genau. Diesen Eindruck hatten wir auch. Aber wir haben jetzt einiges dazu an Hinweisen von Ihnen bekommen können. Dann ist für uns der TOP soweit klar. Wir sind auch noch ganz schön in der Zeit.

Dann können wir nun – ich glaube, dass das auch ein spannender Punkt ist – in den TOP 3 einsteigen.

3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Bedeutung der deutschen Studien DiaFuVAC und SAWHI-VAC

Stefan Sauerland: Dieser Tagesordnungspunkt führt uns zum Wechsel von der Vergangenheit in die Gegenwart und Zukunft.

Mehrere Stellungnehmende wiesen uns darauf hin, dass die beiden vom G-BA angeregten und von den Krankenkassen finanzierten deutschen Studien eine besondere Bedeutung für unsere Bewertung hätten. Diese beiden Studien sind multizentrisch angelegt. Frau Seidel weiß das alles, weil sie die Studien leitet. Beide Studien beziehen sich auf verschiedene Indikationen. Da geht es zum einen um das diabetische Fußsyndrom – das ist die DiaFuVAC-Studie – und zum anderen um den Wundinfekt nach abdominalchirurgischen Eingriffen – das ist die SAWHI-VAC-Studie –. Die Ergebnisse der DiaFuVAC-Studie sind schon in den Vorbericht eingegangen. Die Ergebnisse aus der SAWHI-VAC-Studie sollen im Winter 2018/2019 vorliegen. Dazu kann uns gleich hoffentlich Frau Seidel Genaueres sagen. Uns wurde aber vor allen Dingen aus Ihren Stellungnahmen nicht klar, inwieweit Sie neben der allgemeinen Würdigung dieser Studien irgendeine besondere Berücksichtigung dieser Studien für sinnvoll halten. Man könnte ja sogar so weit gehen, dass man diesen Studien in den Metaanalysen oder auch in der Gesamtbewertung der Daten irgendein besonderes Gewicht gibt, weil sie aus Deutschland kommen. Dann müsste man das vermutlich aber für alle deutschen Studien

machen. Da war uns nicht ganz klar, worauf Ihre Stellungnahmen zielen. Das IQWiG vergibt ja nicht den Preis für die schönste Studie und für die wichtigste Studie, sondern uns interessieren die Daten. Da sind nun mal Daten von 300 Patienten aus einer deutschen Studie genauso gut wie die Daten von 300 Patienten aus einer Studie aus einem anderen Land.

Moderator Stefan Lange: Ich kann sagen, an wen sich diese Frage richtet. Ich glaube, Frau Neumeyer-Gromen, Sie hatten das in Ihrer Stellungnahme angesprochen. Das würde uns interessieren. Wie haben Sie das gemeint? Sollen wir den Studien ein besonders Kapitel widmen, oder sollen wir sie für ein Studienergebnis höher gewichten als andere Studien?

Angela Neumeyer-Gromen: Wir haben in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass diese Studienaktivitäten mit der Aussetzung assoziiert waren. Insofern haben wir uns gewundert, dass das nicht näher gewürdigt worden ist, weil gerade in den tragenden Gründen des Aussetzungsbeschlusses auf Kriterien eingegangen wird, wie Studien durchgeführt werden sollten, und sich gerade diese Studien dem angenommen haben. Wir arbeiten im G-BA, und insofern sind wir natürlich, wenn da Kriterien festgelegt werden, sehr interessiert daran, was mit diesen Studien oder Studienaktivitäten passiert.

Moderator Stefan Lange: Ich übersetze es jetzt mal für mich: Es wäre gut, wir könnten dazu ein Kapitel schreiben, wo wir beschreiben, dass diese Studie aus dem damaligen Beschluss sozusagen resultierte, in dem bestimmte Kriterien festgelegt worden sind und es eigentlich sehr erfolgreich umgesetzt worden ist. So etwa. Das würde Ihnen sozusagen vorschweben, um das einfach entsprechend zu würdigen? Sie haben gerade, glaube ich, den Begriff selbst gesagt. Ich will es wirklich nur wissen, verstehen.

Angela Neumeyer-Gromen: Das sollte in einem historischen Zusammenhang stehen mit dem, was in dieser Aussetzung damals formuliert ist. Es ist doch ganz klar, dass wir da auch noch mal schauen, auch wenn wir im G-BA weiter bewerten, was man damals für Aussetzungskriterien festgelegt hat. Das schauen wir uns natürlich an, auch in der weiteren Bewertung des G-BA, und was daraus geworden ist. Das kann ich nur noch mal wiederholen, was ich eben gesagt habe.

Stefan Sauerland: Darf ich da noch mal nachfragen? Sie hatten in der Stellungnahme geschrieben, dass diese Studien – wörtlich – „eine maßgebliche Grundlage für die Nutzenbewertung zu sein hätten“. Mit „maßgebliche Grundlage“ verbinde ich eine besondere Gewichtung dieser Studien. Das ist der Punkt, der uns hier vor allen Dingen umtreibt. Sind diese Studien besonders aussagekräftig im Vergleich zu Studien, die mit gleicher Patientenzahl, in gleicher Indikation aus den USA oder aus einem anderen Land zu uns kommen?

Angela Neumeyer-Gromen: Ich habe alles dazu gesagt.

Sven Gregor: Können Sie mir den Begriff „aussetzungsbegründend“ erläutern?

Angela Neumeyer-Gromen: Der G-BA hat verschiedene Modi, in denen er Beschlüsse fassen kann. Darunter befindet sich auch die sogenannte klassische Aussetzung. Die besagt, dass man eine Beschlussfassung aussetzt mit der Maßgabe, dass Studienergebnisse noch in Zukunft erwartet werden. Das ist die Definition, die man auch in der Verfahrensordnung des G-BA nachlesen kann.

Moderator Stefan Lange: Okay.

Dörthe Seidel: Da ich hier als Studienleiterin der DiaFu-Studie und der SAWHI-Studie sitze, möchte ich natürlich auch noch etwas dazu sagen, wenn es um den besonderen Stellenwert meiner, nein, natürlich unserer Studien geht. Der Interessenkonflikt ist, glaube ich, ganz klar.

Die Studien sind im deutschen Versorgungsalltag durchgeführt worden. Sie wurden auch so angelegt, dass sie die Routine im Design, wie sie gemacht worden sind – das betrifft Ein- und Ausschlusskriterien, mit denen die Patienten eingeschlossen worden sind, das betrifft auch die Durchführung –, möglichst wenig beeinflussen. Wir wollten schon sehen, ob die Therapie im Versorgungsalltag funktioniert. Das ist eine Besonderheit, die sie gegenüber anderen Studien, die vorher durchgeführt worden sind, abgrenzt. Die Ergebnisse sind auch dementsprechend ausgefallen, wenn ich das jetzt mal so sagen darf. Das wird von den klinischen Kollegen auch sehr kritisch betrachtet, die dort Patienten eingeschlossen haben. Wir haben uns dazu noch einmal zusammengesetzt. Das ist auch nichts Neues, wenn ich das jetzt hier sage.

Dann möchte ich noch einmal auf den Qualitätsaspekt eingehen. Worauf wir geachtet haben, ist: Es gab gerade bei der DiaFu-Studie, die ja durch den AOK-Bundesverband, Verband der Ersatzkrankenkassen, Knappschaft, beauftragt worden ist bzw. ausgeschrieben worden ist – wir haben uns dort beworben und den Zuschlag erhalten –, ganz klare Qualitätskriterien, die man einhalten musste und sollte. Es gab eine Pressemeldung vom G-BA, wie diese Studien auszusehen haben, wie das ganze Modellvorhaben aussehen soll. Wir haben versucht, das bestmöglich umzusetzen, alles zu implementieren, was in irgendeiner Art und Weise in die Praxis umzusetzen war oder was eben ging. Da ging nicht alles. Deswegen sind auch immer noch berechtigt im IQWiG-Bericht Mängel bei unseren Studien festgestellt worden, siehe Verzerrungspotenzial. Aber trotzdem haben wir dort schon versucht – und das ist anders als in anderen Studien –, in einer unabhängigen Studiendurchführung, mit einem unabhängigen Institut, mit einer Qualitätskontrolle, die, glaube ich, sehr groß war im klinischen Monitoring, in der Kontrolle der Daten, zu arbeiten. Wir haben uns bemüht, sowohl die Standardtherapie als auch die Kontrolltherapie qualitativ hochwertig anzusetzen. Das ist dadurch passiert, dass mit der DGfW, Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung, zusammen Schulungen für die Standardtherapie durchgeführt worden sind. Die wiederum basieren auf der Leitlinie und auf einem Behandlungsalgorithmus. Das ist, glaube ich, in so einer Art und Weise noch nie so gewesen. Jedes Prüfzentrum wurde geschult. Und auch später, als sich die Prüfzentren sehr vermehrt haben, um es mal freundlich auszudrücken, wurde auf eine Online-Schulung umgeswitcht. Also, es wurde noch eine Wundtherapieschulung online aufgesetzt, die

im Internet nicht nur für die Prüfzentren, sondern später auch für sehr viele andere Menschen zur Verfügung stand.

Das ist, denke ich, etwas Besonderes. Das ist auch für den NPWT-Arm, also Negative Pressure Wound Therapy oder Unterdruckwundtherapie, implementiert worden. Und es war auch in den Vertragsunterlagen so vorgesehen, dass die Hersteller für die Schulung der Prüfzentren zur Verfügung zu stehen haben, ein Konzept dort zu liefern haben und die Schulung persönlich durchführen müssen. Ich denke, das grenzt es schon sehr stark ab von anderen Studien, die durchgeführt worden sind. Und dann eben auch noch die Qualitätskontrolle durch das Institut.

Dann gab es noch die Gesundheitsforen Leipzig, die dort eben auch Prüfzentren betreut haben, sich um Daten bemüht haben und um die lückenlose Zurverfügungstellung der Unterdruckwundtherapie. Da gab es eine eigene Datenplattform, die nur für Bestellprozesse da war, sodass die Studiendurchführung eher leichtgemacht worden ist.

Trotzdem muss ich kritisch sagen, dass wir mit dem deutschen Versorgungsalltag, mit der Routine konfrontiert worden sind, was zum Beispiel den Patienteneinschluss betroffen hat, wo wir doch erstaunt waren, welche Versprechungen gemacht worden sind, was später eingehalten wurde und was die zeitliche Verzögerung verursacht hat. Da wären wir wieder bei dem Punkt von vorher: Was verursacht denn, dass Studien länger dauern, gegebenenfalls auch abgebrochen werden? Bei ISAW, der zweiten Studie aus dem AOK-Bundesverbandsprojekt, war es eben so, dass die Patienten eben nicht eingeschlossen werden konnten, und die Studie wurde trotz vieler geöffneter Prüfzentren durch fehlenden Patienteneinschluss abgebrochen. Wie schon gesagt, Bericht wurde erstattet.

Ich denke schon, dass dies Kriterien sind, die die Studien abgrenzen. Wir haben einfach aus den Studien gelernt, dass die Unterdruckwundtherapie innerhalb eines komplexen Behandlungsprozesses, nämlich des diabetischen Fußes, angewendet wird. Sie ist dort nur ein Teil dieses Prozesses. Wir haben aber auch gelernt – das zeigen die Daten unserer Studie als sekundäres Ergebnis, was natürlich für die Nutzenbewertung des IQWiG nicht so relevant ist –, dass wir ganz dringend an dem komplexen Behandlungsprozess arbeiten müssen. Die Funktionalität innerhalb der Zweckbestimmung hat sich einfach gezeigt, denn es wurde schneller und häufiger 95 % Granulation erreicht, was das Therapieziel war, aber der Wundverschluss eben nicht. Dieses Therapieziel ist kein patientenrelevanter Endpunkt – das ist richtig –, aber die Therapie kann nur so viel leisten, wie halt der Behandlungsprozess darum herum. Und das ist, denke ich mal, etwas, was man auch feststellen muss.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank für diese sehr ausführliche Antwort. Zwei Bemerkungen meinerseits dazu: Hohes Verzerrungspotenzial – ich hoffe, wir haben das im Bericht nicht so geschrieben, oder jedenfalls vielleicht in einem anderen Zusammenhang dann doch richtigerweise – heißt nicht gleichzeitig Mangel. Es gibt Dinge, die können Sie nicht ändern, trotzdem bleibt, dass es das Ergebnis beeinflussen kann, zum Beispiel eine Verblindung. Wie sollen Sie die beiden unterschiedlichen Behandlungsformen bei den

Patienten simulieren? Das geht nicht. Aber möglicherweise meinen Sie etwas anderes. Wollten Sie dazu direkt etwas sagen?

Dörthe Seidel: Ich wollte etwas zur Verblindung sagen. Ich meinte die verblindete Endpunkterhebung. Wir hätten es gerne gemacht. Wir hatten es auch angedacht. Es war mit dem Prüfer nicht umsetzbar.

Moderator Stefan Lange: Gut. Okay. Auch das glaube ich, dass es so etwas gibt, dass man das nicht machen kann, aber – noch einmal – dann ist es nicht zwangsläufig ein Mangel. Trotzdem bleibt das Interpretationsproblem. Das muss man ja auch beschreiben.

Der zweite Punkt, den ich gerne anmerken würde, weil ich den für sehr wichtig halte – das geht weit über die Bedeutung dieser Erörterung hinaus –, ist: Frau Neumeyer-Gromen weiß, dass vom G-BA auch eine andere Studie initiiert worden ist, die leider nicht so gut geklappt hat, vielleicht aus anderen Gründen. Aber ich habe jetzt Ihre Äußerung so verstanden, dass sich durch diese Studie selbst und durch die Teilnahme die Behandlungsqualität deutlich verbessert hat. Das sollten wir vielleicht häufiger mal so kommunizieren. Das führt vielleicht dann auch dazu, dass unter Umständen die Kontrollarme besser funktionieren.

Gibt es aus unserer Sicht noch Fragen?

Stefan Sauerland: Ich würde gerne noch einmal Frau Seidel etwas fragen. Die Argumente in den Stellungnahmen sagen uns: Diese Studie ist besonders wichtig, weil sie den deutschen Versorgungskontext, die dort tätigen Personen und vor allen Dingen auch die Schnittstelle stationär/ambulant besonders gut abbildet. – Ist diese Studie, also DiaFu, tatsächlich etwas, wo Sie eine höhere externe Validität sehen würden im Vergleich zu anderen Studien, die Sie aus der Literatur kennen?

Moderator Stefan Lange: Können, wollen Sie die Frage beantworten?

Dörthe Seidel: Ich weiß nicht, ob ich sie richtig verstehe. Was ist genau damit gemeint?

Moderator Stefan Lange: Häufig wird ja randomisierten Studien – in Anführungszeichen – vorgeworfen, die seien in einem künstlichen Setting: Da würde alles optimal ablaufen, die Prüftherapie wird ganz toll gemacht, da gibt es ein irrsinniges Training und / oder die Kontrollbehandlungen sind super, weil die auch besonders trainiert werden, das sind besonders selektierte Patienten und besonders tolle Ärztinnen und Ärzte, und deswegen kann man das alles nicht auf den Versorgungsalltag übertragen. Das heißt, dann hat man eine Studie mit, wie gesagt wird, hoher interner Validität, weil durch die Randomisierung alles schön vergleichbar ist, aber die Übertragbarkeit in die Versorgung sei eigentlich nicht gegeben. Das war der Hintergrund der Frage.

Dörthe Seidel: Okay. Da habe ich deswegen gestutzt, weil ich, glaube ich, am Anfang schon mal gesagt habe, dass wir bei dem Design sehr darauf geachtet haben, dass das nicht ein

hochkünstliches Ambiente wird, sondern dass wir die deutsche Versorgungsrealität abbilden. Wir haben uns ja mit unseren Zentren überall in Deutschland hin verteilt. Da sind welche in den kleinen Dörfern genauso wie in großen Städten, Universitätskliniken genauso wie Praxen. Und wir haben wenige einschränkende Kriterien, was den Patienteneinschluss gegeben hat. Wir haben uns bei den Ausschlusskriterien daran orientiert, was Kontraindikationen sind, was Hersteller und FDA ausschließen. Und die Verantwortung für die Durchführung, was nicht immer auf Gegenliebe bei den Prüfern gestoßen ist, haben wir den Prüfern überlassen. Und was dabei herausgekommen ist, sehen wir jetzt.

Moderator Stefan Lange: Okay. Frage soweit geklärt? – Dann sind wir mit unseren Tagesordnungspunkten, die wir auf dem Herzen hatten, am Ende.

Wir kommen zum

3.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Moderator Stefan Lange: Haben Sie noch etwas, was Sie uns mitteilen wollen, wo Sie noch eine Frage haben, wo Sie etwas nicht verstanden haben?

Steffi Nawrath: Sie haben einleitend erläutert, dass nun Daten für ungefähr 70 bis 80 % Patienten vorhanden sind. Bedeutet das, es gibt einen zweiten Vorbericht, oder gibt es einen Endbericht?

Stefan Sauerland: Ein zweiter Vorbericht ist nicht vorgesehen. Wir würden jetzt direkt in den Endbericht gehen. Das ist ja heute nur eine Erörterung zu dem Teil A, also den Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung. Parallel dazu wird es natürlich den anderen Vorbericht für die Wunden mit intendierter primärer Wundheilung geben. Aber wir sind, wie schon angedeutet, natürlich gewissen zeitlichen Rahmenbedingungen verpflichtet. Das ist etwas, was uns natürlich dann irgendwann sehr stark Richtung Abschlussbericht treibt. Die Projektgruppe kennt das aus leidvoller Erfahrung.

Dörthe Seidel: Vorhin wurde von Herrn Sauerland gesagt, da kann Frau Seidel noch etwas ergänzen, was die SAWHI-Studie und den Abschluss der SAWHI-Studie angeht. Im Moment steht im Bericht noch – so habe ich auch Auskunft gegeben –, dass Ende dieses Jahres der Abschlussbericht vorliegt. Leider mussten wir durch den Verlust eines Mitarbeiters, der essenziell für die Analyse war, das nach hinten verschieben, sodass der Abschlussbericht wahrscheinlich erst im März 2019 vorliegt. Das wollte ich noch ergänzen, weil das ein wichtiger Fakt ist.

Und dann habe ich noch die Frage, inwiefern denn die SAWHI-Studie noch in diesem Verfahren berücksichtigt wird.

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, dazu können wir im Augenblick nichts sagen. Wir müssen halt zusehen, dass wir jetzt den Bericht fertig machen. Das werden wir jetzt zügig vorantreiben. Ohne Ihnen irgendwie zu nahe treten zu wollen: Ich verstehe das, was Sie gerade

gesagt haben, aber wir können natürlich nicht immer darauf warten. Ich glaube, dafür wird man Verständnis haben. Ich kann mir vorstellen, wenn es für den Bericht nicht mehr klappt, dass uns gegebenenfalls der G-BA mit einem Addendum oder so etwas, was dann kurzfristig erstellt werden kann, beauftragen könnte. Das könnte ich mir vorstellen, aber da will ich dem G-BA überhaupt nicht vorgreifen oder irgendwelche Vorschläge unterbreiten.

Christoph Schimmer: Ich habe jetzt eher eine Frage als einen Kommentar. So, wie ich es verstanden habe – ich habe Ihren Bericht gelesen –, stützen Sie sich auf prospektiv-randomisierte kontrollierte Studien. Die wird es für den Bereich, für den ich spreche, absehbar nicht geben. Dennoch ist die Sinnhaftigkeit der Therapie gegeben. Wie kann man denn dann letztendlich – das ist, wie gesagt, eine Frage – zu einem Fazit kommen, dass die Negativdrucktherapie keinen Benefit hat? Sie sagen ja in Ihrem Fazit, bei der intendierten sekundären Wundheilung schadet es nicht, aber es bringt auch nichts bei den Wunden. Eine Wunde ist, wie wir alle hier im Raum wissen, nicht eine Wunde. Es gibt eine aktive, floride Mediastinitis beispielsweise, vital bedroht, Sepsis, Patient tot, und es gibt chronische diabetische Füße, offene Wunden. Das sind zwei vollkommen unterschiedliche Paar Stiefel, von denen wir reden. Da kann man nicht ein Fazit ziehen, vor allem dann nicht, wenn man das Fazit auf Studien begründet, die es definitiv nie geben wird.

Stefan Sauerland: Ich kann das insoweit beantworten, als wir einen Bericht erstellen, der sich auf Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung bezieht. Das bedeutet erst einmal, dass wir dort die verschiedenen Wunden in dieser Gruppe alle in einem Topf sehen. Wenn sich jedoch Anhaltspunkte dafür ergeben, dass dort bestimmte Wunden ganz anders auf die Therapie ansprechen, dann würde man das noch mal differenzieren. Aber vom Grundsatz her – das liegt auch ein bisschen an dem Auftrag, den wir erhalten haben; das liegt auch ein bisschen an der Historie des Berichtes – ist es so, dass wir hier erst einmal alles gemeinsam betrachten würden.

Es kann natürlich – das ist auch in unserem Methodenpapier so festgelegt – Situationen geben, wo auch nicht randomisierte Studien uns helfen können, einen Nutzen zu erkennen, nämlich in der Situation, wenn ein dramatischer Effekt sichtbar ist. So nennen wir eine Situation, wo ein Unterschied ein wirklich erhebliches Ausmaß erreicht. Also, wenn Sie in der Mediastinitistherapie vorher eine Mortalität von 60 % haben, und am Ende haben Sie nur noch eine Mortalität von 5 **%** mit der Vakuumwundversiegelung, das wäre etwas, was aus unserer Sicht sicherlich ein sehr deutlicher und sehr großer und damit auch relativ aussagekräftiger Unterschied wäre. Wir haben uns aber natürlich im Vorfeld diese Daten angeschaut, und Herr Lange hatte eben schon darauf hingewiesen, dass viele von diesen Daten sehr schwierig zu interpretieren sind, sodass es aus unserer Sicht derzeit nicht sinnvoll ist, in einzelnen Indikationen weiterzugehen und dort nicht randomisierte Evidenz zu betrachten.

Christoph Schimmer: Da muss ich – meine persönliche Meinung – widersprechen. Jede Studie steht und fällt mit der Methodik. Darüber sprechen wir ja hier auch. Und die Methodik hier ist insuffizient. Das sind völlig verschiedene Dinge, wovon man spricht. Das kann man nicht pauschal beantworten. Eine floride Mediastinitis ist ein anderes Krankheitsbild. Die Daten, die

Inzidenz, die Letalität, sind bekannt über die Jahre seit Einführung der Vakuumtherapie. Da würde ich als Mandatsträger der Fachgesellschaft schon darauf drängen, dass das separat behandelt wird.

Moderator Stefan Lange: Gut, wir nehmen das zur Kenntnis und ziehen natürlich unsere Schlüsse daraus. Ich verstehe das, was Sie sagen. Es ist ja nicht das erste Mal, dass sich das Institut mit dem Verfahren, mit der Methode beschäftigt. Diese große Bandbreite der möglichen Anwendungen ist uns wohlbekannt, allein vielfach fehlten bisher die Daten. Möglicherweise hat sich das geändert. Wenn Sie sagen, bei der floriden Mediastinitis war das schon vor 15 Jahren bekannt, da wäre ich, ehrlich gesagt, ein bisschen skeptisch. Wie gesagt, die Daten kenne ich. Ich glaube, auf die sollte man sich besser nicht stützen.

Christoph Schimmer: Die Inzidenzen der Letalitäten meine ich. Die Mediastinitis ist eine Komplikation im Rahmen der Herzchirurgie. Die gibt es, die gab es schon immer. Die Behandlungskonzepte haben sich nun mal mit Einführung der Negativdrucktherapie geändert. Ich habe an den 80 herzchirurgischen Kliniken Umfrageaktionen gemacht, wer wie macht. Es ist auch international in der Literatur zu lesen, dass es eine ganz klare Prävalenz dieser Therapieform gibt. Ich denke schon, dass man das auch würdigen muss. Das muss man auch erwähnen. Das kann man einfach nicht in einen Topf werfen. Das geht nicht.

Moderator Stefan Lange: Sorry, wenn ich das jetzt sage – Herr Sauerland ist auch ein bisschen aufgeregt, möchte dazu auch etwas sagen –. Nur weil es eine Präferenz unter Medizinern für eine Methode gibt, reicht das, muss man sagen, leider für einen Nutzen nicht aus. Das haben wir in der Medizin vielfach erlebt. Leider gab es dann auch falsche Präferenzen. Insofern kann das wirklich nicht ausreichen. Das gebietet nun auch mal die Methodik der evidenzbasierten Medizin, dass das eigentlich nicht einen Nutzennachweis bringen kann. Aber, wie gesagt, wir werden uns das sehr genau anschauen. Stefan Sauerland hat das bereits auf dem Schirm und sagt nun auch etwas dazu.

Stefan Sauerland: Ich wollte Sie nur rückversichern, Herr Schimmer – Sie haben uns ja knapp 40 Literaturstellen genannt –: Die werden wir uns natürlich anschauen. Ob dort Daten in dem Format, wie ich es eben beschrieben habe, vorhanden sind, das prüfen wir.

Christoph Schimmer: Danke.

Moderator Stefan Lange: Genau. – Ich sehe, dass offensichtlich von Ihrer Seite kein weiterer Besprechungsbedarf an uns gerichtet wird.

Dann bedanke ich mich ganz herzlich erstens für Ihre Stellungnahmen, zweitens vor allem für Ihr Kommen und Ihre Diskussionsbeiträge, die uns, denke ich, wie immer weiterhelfen werden. Ich wünsche Ihnen eine gute Heimfahrt. Wenn Sie mögen, können Sie sich draußen noch ein wenig stärken. Bis dann.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

Seite

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen ..... A 2
A.1.1 – Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed) ..... A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V. (DGPRÄC) ..... A 16
A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG) ..... A 21
A.1.4 – Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG) ..... A 34
A.1.5 – KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity ..... A 43

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)

Autoren:

- Bullendorf, Heike

BVMed
Gesundheit gestalten

Bundesverband
Medizintechnologie e.V.
Reinhardtstraße 29b
10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 246 255 - 0
Fax +49 (0)30 246 255 - 99
info@bvmed.de
www.bvmed.de

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
-Stellungnahme zum Vorbericht N17-01A -
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

vorab per E-Mail: berichte@iqwig.de

Berlin, 25.09.2018
[redacted]

BVMed-Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung, Auftrag: N17-01A / Version: 1.0 / Stand: 20.08.2018

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

zu dem vorläufigen Berichtsplan des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 20. August 2018 zum Projekt „Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung [N17-01A]" nimmt der Bundesverband Medizintechnologie (BVMed) wie folgt Stellung.

I. Vorbemerkung

Wir halten es für unangemessen und nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG eine meinungsstarke und aktive Öffentlichkeitsarbeit zum Vorbericht vorgenommen hat, bevor die Fachkreise Gelegenheit hatten, zum o. g. Vorbericht Stellung zu nehmen. Dies betrifft insbesondere das Medwatch Interview von Herrn Dr. Sauerland (Feldwisch Drentrup, 2018). Wir halten ein solches Vorgehen mit der Aufgabenstellung als wissenschaftliches Institut im Rahmen eines gesetzlich begründeten Methodenbewertungsverfahrens für nicht vereinbar.

II. Stellungnahme zu allgemeinen Fragestellungen

Vorwurf der selektiven Übermittlung von Studiendaten und wirtschaftlichen Beeinflussung von Studienautoren

Als Branchenverband hat der BVMed den „Kodex Medizinprodukte" (BVMed e.V. 1997, zuletzt geändert 2016, zuletzt ergänzt 2018) entwickelt, dem sich die Mitgliedsunternehmen freiwillig durch ihre Mitgliedschaft unterwerfen. Der BVMed ist sich bewusst, dass medizinische Forschung sowie die Entwicklung, Herstellung und der Vertrieb von Medizinprodukten für Hersteller, Vertreiber, Beschäftigte in medizinischen Einrichtungen und sonstige Leistungserbringer eine besondere Verantwortung begründen. Es ist ein zentrales Anliegen aller Beteiligten, medizinische Standards unter den Gesichtspunkten von Qualität und Wirtschaftlichkeit zum Wohle der Patienten zu erhöhen. Hierbei ist auch ein enges Zusammenwirken von Herstellern und Vertreibern von Medizinprodukten, medizinischen Einrichtungen,

[redacted]

Ärzten und sonstigem medizinischen Personal sowie Krankenkassen erforderlich. Die Beteiligten geben sich mit dem Kodex Medizinprodukte Verhaltensregeln, die ethischen Grundsätzen sowie den Bedürfnissen der medizinischen Forschung genügen und die dazu beitragen, die Transparenz zu erhöhen und Irritationen und Fehlentwicklungen zu vermeiden.

Die Wissenschaftler, die Studien durchführen, im vorgenannten Interview unter Generalverdacht wirtschaftlicher Interessen zu stellen und damit ihre Integrität zu untergraben, ist in keinster Weise durch Evidenz unterlegt. Selbst in seiner Pressemitteilung bewegt sich das IQWiG auf der Ebene von Spekulation: „Über die Beweggründe der Forscher ist nichts bekannt. Eigene Forschungsinteressen oder Abhängigkeiten könnten eine Rolle spielen." (IQWiG, 2018) Solche, mit keinerlei Belegen unterlegten Meinungsäußerungen sind mit dem evidenzbasierten Ansatz des IQWiG unvereinbar.

Zudem weist der BVMed entschieden den Vorwurf zurück, Medizinprodukthersteller hätten selektiv Studiendaten übermittelt und bewusst Studien zurückgehalten. Es ist korrekt, dass Daten teilweise nicht frist- und formgerecht übermittelt wurden. Daraus zu schließen, „Hersteller und Wissenschaftler halten Studienergebnisse unter Verschluss" und ein „Verschweigen von Daten ..." (IQWiG, 2018) zu unterstellen, ist unzulässig und in keiner Weise mit Belegen verbunden. Vielmehr sollte das IQWiG zweierlei hinterfragen:

1. Die übliche Vorgehensweise des IQWiG ist bei neuen Behandlungsmethoden, für die eine überschaubare Studienlage aus den letzten Jahren besteht, völlig gerechtfertigt. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die zeitlichen Anforderungen des IQWiG in Fällen, in denen Studien bis zu 20 Jahren zurückgehen, realistisch sind. Über einen solchen Zeitraum hinweg ist Software teilweise inkompatibel und die Dokumentation zum Teil noch papierbasiert. Dies erfordert einen erheblichen Rechercheaufwand in den Unternehmen. Im Übrigen sind alle gesetzlich vorgeschriebenen Aufbewahrungsfristen verjährt.

2. In Studien zur Wundversorgung können höhere Raten von Studienabbrüchen, Drop-out-Raten und Dokumentationsfehler festgestellt werden als in anderen untersuchten Behandlungsmethoden. Dabei ist zu beachten: Die Wunde ist keine Krankheit, sondern das Symptom unterschiedlicher Erkrankungen oder Unfälle bzw. eine notwendige Nebenwirkung anderer Behandlungsmethoden (insbesondere chirurgischer Eingriffe). Möglicherweise erfordert dies ebenso wie das komplexe Zusammenspiel von Verordnern und Anwendern in unterschiedlichen Sektoren und mit unterschiedlichen Phasen der Wundversorgung eine methodische und organisatorische Diskussion mit den Fachgesellschaften darüber, wie die Evidenzgenerierung im Bereich der Wundversorgung verbessert werden kann (ICW 2016, BVDD 2016).

Anerkennung der Entlastung der Pflege

Der BVMed nimmt positiv zur Kenntnis, dass das IQWiG anerkennt, dass Unterdruck-Wundtherapie (Vakuumversiegelungstherapie) die Pflege durch weniger Verbandwechsel entlastet. Dies wurde im Medwatch-Interview (Feldwisch Drentrup, 2018) festgestellt, jedoch leider nicht in den Vorbericht aufgenommen. Dies weist daraufhin, dass bei der Wirtschaftlichkeitsbetrachtung von Unterdruck-Wundtherapie den Kosten der Behandlung Einsparungen beim Pflegeaufwand gegenzurechnen wären. Dies ist auch von Bedeutung für die u. a. vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) initiierte „Konzertierten Aktion Pflege: Gemeinsame Initiative zur Stärkung der Pflege in Deutschland". Hier sollen „Potentiale der in der Pflege beteiligten Akteure genutzt werden, um gemeinsam Maßnahmen auf den Weg zu bringen, die die Situation nachhaltig verbessern." (Bundesministerium für Gesundheit, 2018).

III. Detaillierte Stellungnahme zum Vorbericht

a) Studienpool Bias

Nicht schlüssig ist, dass das IQWiG abweichend vom Berichtsplan das Projekt zwar vom Behandlungsziel her medizinisch nachvollziehbar in N17-01A (offene Wunden) und N17-01B (geschlossene Inzisionen) differenziert, für den Publikations-Bias jedoch keine getrennte Auswertung vorgenommen hat. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Datenlage für N17-01B aufgrund der tendenziell jüngeren Studien weitaus besser ist und entsprechend auswertbar sein sollte.

Der Verweis im Vorbericht, dass einige unabhängige Studien „überfällig" seien, ist teilweise nicht korrekt. Bei der DiaFo-Studie hat das zuständige Prüfzentrum (IFOM in Köln) den Eintrag im Deutschen Register Klinischer Studien laut Änderungshistorie bereits am 18.08.2017 korrigiert. Bei der Studie wurde noch vor Rekrutierungsstart die Rekrutierung zurückgezogen. Dies senkt den Anteil fehlender Daten von eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in den zur Rede stehenden unabhängigen Studien von 1.391 auf 1.091. Vor dem Hintergrund dieses Beispiels ist es empfehlenswert, sowohl die Kommunikationsprozesse als auch den zeitnah vor Abschluss eines Vorberichts vorzunehmenden finalen Faktenabgleich mit dem Studienregister zu überprüfen.

Schließlich sei auf einen Berechnungsfehler in der Berechnung des Studien-Bias hingewiesen. Das IQWiG verweist auf Seite 71 ff des Vorberichtes in Tabelle 17 auf Informationen, wonach die Prüfer-initiierte Studie 15-2133 ohne Einschreibung von Patienten zurückgezogen wurde. Dies bestätigt die Eintragung in das Studienregister im Januar 2018. Damit ist die Studie mit einer Fallzahl von Null zu berücksichtigen.

b) Methodik

Der BVMed hatte bereits zu der Methodik im vorläufigen Berichtsplan des IQWiG vom 16. Juni 2017 ausführlich Stellung bezogen (BVMed e.V., 2017). Da die Einwände im vorliegenden Vorbericht vom 20. August 2018 unberücksichtigt blieben, werden einige dieser Punkte folgend erneut aufgegriffen, da sie für eine mögliche Analyse der Studiendaten und ihre Einordnung durch den G-BA von Relevanz sind.

Das IQWiG weicht in seinem Vorbericht von der Konkretisierung des Auftrags des G-BA an das IQWiG vom 27. April 2017 (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017) ab. Der G-BA benennt in seiner Konkretisierung als „Outcomes: Patientenrelevante Endpunkte. Entsprechend dem Rapid Report 2007 (IQWiG 2007) sollen zusätzlich zur Zielgröße „Heilungszeit der Wunde" die Surrogatmerkmale „Veränderung der Wundfläche beziehungsweise des Wundvolumens" und „Veränderung der Wundoberfläche nach Hauttransplantation" erfasst werden." Eine Hierarchisierung der Endpunkte wird nicht vorgenommen.

Dagegen hierarchisiert das IQWiG die Endpunkte, in dem die Endpunkte „Veränderung der Wundfläche beziehungsweise des Wundvolumens" keinen eigenständigen Nutzen begründen können. Dieser Sichtweise des IQWiG, die aus dem Auftrag des G-BA nicht abgeleitet werden kann, liegt ein offenkundiges Missverständnis über das medizinische Vorgehen in der Wundversorgung vor. Die Vakuumversiegelungstherapie ist in der Versorgungsrealität keine Methode, mit der allein der Wundverschluss erreicht wird. Vielmehr ist die Vakuumversiegelungstherapie eine Methode in einer Versorgungskette, die dazu geeignet ist, die Wunde für den Wundverschluss vorzubereiten.

Hierbei sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

1. **Behandlung als Surrogatmerkmal**

   Der Einschätzung folgend, dass nur der Wunderverschluss ein patientenrelevanter Endpunkt ist, der einen Nutzen begründen kann, müsste der Vorbericht in der Beurteilung von Surrogatmerkmalen

dem Abschnitt 3.1.2 des IQWiG-Methodenpapiers 5.0 (IQWiG 2017) folgen. Hier heißt es: „Surrogatendpunkte, die nicht valide sind oder für die kein adäquates Validierungsverfahren durchgeführt wurde, können dennoch in den Berichten des Instituts dargestellt werden. Derartige Endpunkte sind aber unabhängig von den beobachtbaren Effekten nicht als Belege für einen Nachweis des (Zusatz-)Nutzens einer Intervention geeignet." Weiter heißt es: „Ein Surrogatendpunkt kann dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird."

Statt, wie im Vorbericht geschehen, festzustellen, dass die vom G-BA zusätzlich zur Zielgröße „Heilungszeit der Wunde" benannten Surrogatmerkmale als Endpunkte keinen Nutzen begründen können, müsste das IQWiG diese Frage zunächst im weiteren Verfahren untersuchen. Es ist nicht dargestellt, warum der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt nicht in ausreichendem Ausmaß erklärt wird.

Es sei darauf hingewiesen, dass es um eine Begründung „in einem ausreichenden Ausmaß" geht, nicht um eine vollständige Erklärung. Die gelieferte Begründung „notwendig, aber nicht hinreichend" ist keine angemessene Analyse der Fragestellung. Es wäre zum Beispiel zu klären, welche Korrelation zwischen den Surrogatmerkmalen der Verringerung der Wundoberfläche oder des Wundvolumens bzw. der Veränderung der Wundoberfläche nach Hauttransplantation und der Heilungszeit der Wunde (bezogen auf den Wundverschluss) besteht.

Diverse Studien haben gezeigt, dass eine Verringerung des Wundbereichs innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens das Potenzial besitzt, als Prädikator für eine vollständige Heilung in der Zukunft dienlich zu sein. Die Wundflächenreduktion wird häufig als Ersatz für die Wundheilung / Vollepithelisierung verwendet, besonders bei Wunden mit erwarteten langen Heilungszeiten. Eine beträchtliche Anzahl von RCTs und Kohortenstudien haben eine starke Korrelation zwischen der Wundflächenreduktion nach vier Wochen und dem Ergebnis bei 12 oder 20 Wochen gezeigt. In Studien, in denen Wundflächenreduzierung als Endpunkt zum Einsatz kam, wurde eine vordefinierte Reduktion von > 50% der ursprünglichen Wundfläche als relevant erachtet (EWMA 2010).

Zu diesem Ergebnis gelangt ebenfalls eine retrospektive Analyse von zwei großen kontrollierten, prospektiven, randomisierten Studien, in welche 306 Patienten mit venöser Ulcera und 241 Patienten mit diabetischer Fuß Ulcera eingeschlossen wurden. Ziel der Studie war es, zu ermitteln, ob bestimmte frühe Marker der Wundheilung mit einer späteren vollständigen Wundheilung korrelieren und somit als zuverlässige Prädikatoren eines vollständigen Wundverschlusses eingesetzt werden können. Ein zweiseitiger Test bei einem 95%-Konfidenzintervall zeigte, dass die Marker Wundrandverbesserung, initiale Heilungsrate, Anteil der Wundflächenreduktion und Wundheilungsverlauf starke Prädikatoren einer vollständigen Wundheilung nach 12 Wochen sind. Alle vier Marker, welche zur Vorhersage einer vollständigen Wundheilung in dieser Analyse herangezogen wurden, zeigten hohe statistische Stärke, um zu prognostizieren, welche Wunden nach 12 Wochen heilen oder nicht heilen würden (Cardinal et al. 2008).

2. Eigenständige patientenrelevante Endpunkte

In Abschnitt 3.1.2 des IQWiG-Methodenpapiers 5.0 (IQWiG 2017) wird ausgeführt: „Weiterhin ist zu beachten, dass ein Endpunkt ein patientenrelevanter Endpunkt sein kann und darüber hinaus als Surrogat (also als Ersatz) für einen anderen patientenrelevanten Endpunkt betrachtet werden kann." Wenn also der G-BA in seinem Auftrag die genannten Zielgrößen als Surrogatmerkmale bezeichnet, schließt dies nicht aus, dass sie auch eigenständige patientenrelevante Endpunkte sein können, die eigenständig einen Nutzen begründen können.

Die Größe der Wundfläche bzw. des Wundvolumens kann bereits allein einen patientenrelevanten Nutzen begründen, da sie die Wahrscheinlichkeit von Wundkomplikationen, erneuter Hospitalisierung oder Pflegebedürftigkeit verringern sowie die Möglichkeit zur Teilhabe am familiären und gesellschaftlichen Leben und die Rückkehr zur Arbeitsfähigkeit wahrscheinlicher machen. Eine medizinisch und juristisch tragfähige Begründung seitens des IQWiG, warum die vom G-BA eingeführten zusätzlichen Zielgrößen, die die Morbidität betreffen, einen höheren Nutzen der Methode nicht begründen können (da sie keine eigenständigen patientenrelevanten Endpunkte sind), fehlt völlig. Diese Behauptung ist nicht belegt.

Daher sind die sogenannten Surrogatmerkmale für die Bewertung des Nutzens als eigenständige patientenrelevante Endpunkte ebenso heranzuziehen wie die Zielgröße „Heilungszeit der Wunde".

3. Population und Prüf- und Vergleichsintervention

Im Vorbericht werden Studien mit Patienten mit akuten und chronischen Wunden aufgenommen und die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit Vakuumversiegelungstherapie (NPWT) dar.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass sich sowohl die Produkte als auch die Anwendungsgebiete seit Dezember 2006 weiterentwickelt haben. Dies beschreibt auch das Konsensusdokument der World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) aus dem Jahr 2016. Hierin wird beschrieben, dass die Vakuumversiegelungstherapie schon seit über 20 Jahren für eine Reihe von Wundarten bei Erwachsenen eingesetzt wird. Dies beinhaltet sowohl traumatische Wunden, schwer heilende und chronische Wunden sowie Wunden, die mit einem Transplantat versorgt wurden. Zudem wurde die Vakuumversiegelungstherapie seit über 10 Jahren für die Behandlung von komplexen Wunden wie offenes Abdomen sowie in der Behandlung von pädiatrischen Patienten angewandt. Zunehmend werden NPWT-Systeme bei verschlossenen chirurgischen Wunden, die ein hohes Risiko an Komplikationen aufweisen, eingesetzt (Wounds International, 2016).

In den aktuellen Leitlinien zur „Prävention postoperativer Wundinfektionen" betrachtet die WHO unter anderem den Einsatz und Nutzen der Unterdruck-Wundtherapie (Vakuumversiegelungstherapie). Auf Grundlage ausgewählter Studien rund um den Einsatz der Vakuumversiegelungstherapie bei postoperativen Wundinfektionen empfiehlt die WHO hier den Einsatz des Verfahrens zur Prävention von Infektionen nach einem chirurgischen Wundverschluss bei Hochrisikopatienten. Die WHO-Arbeitsgruppe ist der Meinung, dass der Einsatz eines tragbaren Vakuumversiegelungstherapie-Systems den Krankenhausaufenthalt möglicherweise verkürzen könnte (World Health Organization (WHO), 2016).

Auch der MDK Baden-Württemberg sieht die steigende Bedeutung der Prävention von Wundkomplikationen nach chirurgischem Wundverschluss und hat deswegen für 2017 den neuen OPS Kode 8-190.4* „Kontinuierliche Sogbehandlung mit Pumpensystem bei einer Vakuumtherapie nach chirurgischem Wundverschluss (zur Prophylaxe von Komplikationen)" initiiert (DIMDI, 2017).

Die vorgenannten Argumente sprechen dafür, die Entscheidung über einzuschließende Studien/Populationen daraufhin zu überprüfen, ob sie tatsächlich das volle Anwendungsspektrum der Vakuumversiegelungstherapie im heutigen Versorgungskontext, insbesondere hinsichtlich unterschiedlicher Wundtypen, widerspiegeln.

4. Patientenrelevante Endpunkte

Morbidität: Wundvolumen und Wundflächenreduktion

Außer den im Bericht erwähnten Endpunkten wie vollständiger Wundverschluss, Veränderung der Wundfläche bzw. Wundvolumen sowie Veränderung der Wundoberfläche nach Hauttransplantationen (bezogen auf „graft take rate") existieren in der aktuellen studienbezogenen Literatur weitere Parameter, die in eine zusätzliche bzw. weitere Betrachtung einfließen sollten:

- Heilungszeit der Wunde
- Verschlussrate
- Rate an Dehiszenzen
- Rate erneuter Operation und Verlust des Transplantates

Eine nicht systematisch angelegte Literatursuche vermag verdeutlichen, dass die zusätzlich genannten Endpunkte eine bedeutende Relevanz in aktuellen Studienanalysen aufzeigen:

Zu dem Endpunkt „Heilungszeit der Wunde" („Healing time") sei auf die Studie „Negative pressure wound therapy in complex trauma of perineum" (Milcheski 2013) hingewiesen. Hier wurden 178 Patienten mit traumatischen Wunden am Unterschenkel, in den meisten Fällen mit Ablederung, eingeschlossen. Es wurde untersucht, ob die Vakuumversiegelungstherapie die Morbidität und die Zeit zur Wundheilung im Vergleich zur vorher benutzen konventionellen Therapie bei akuten Wunden und bei Hautabdeckungen in der Notfallambulanz reduzieren kann.

Der Endpunkt „Verschlussrate" („closure rate") bei offenen Abdomen wird in einem aktuellen systematischen Übersichtsartikel zu Studien bei "vacuum-assisted wound closure and mesh-mediated fascial traction (VAWCM)" umfassend beschrieben (Acosta S. 2017). Die primäre Verschlussrate wird bei insgesamt 11 eingeschlossenen Studien umfassend analysiert.

Eine Rate an „Dehiszenzen" („dehiscence rate") wurde an zwei Studien (Masden 2012, Stannard 2012) im Vergleich der Vakuumtherapie bei Wunden gegen Standardwundauflagen wurde u.a. dies als primärer Endpunkt beschrieben.

Die Raten „erneute Operation" („Re-operation rate") und „Verlust des Transplantates" („graft loss") wurden in einem Cochrane Review erstmalig als wichtiger Endparameter für schwerwiegende unerwünschte Ereignissen beschrieben (Webster 2015).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die im Bericht zu untersuchenden akuten und chronischen Wunden haben einen erheblichen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Einschränkung der Lebensqualität der Patienten – wobei Schmerzen, eingeschränkte Mobilität, Reduktion der Verbandwechsel, Exsudatkontrolle und Durchnässen des Verbandes und damit der Kleidung, Geruchsneutralität der Wunde sowie Defizite in Bezug auf die Aktivitäten des täglichen Lebens von besonderer Bedeutung sind.

Abweichend vom Auftrag des G-BA werden im Vorbericht des IQWiG einige patientenrelevante Endpunkte in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht mehr berücksichtigt, die noch im Rapid Report 2007 des IQWiG Eingang in die Bewertung gefunden hatten (IQWiG 2007).

Hierzu zählen:

> **der Aspekt der *Funktion* beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Es besteht Konsens darüber, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität als multidimensionales Konstrukt verstanden wird, welches körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus der subjektiven Sicht der Betroffenen abbildet (Ellert 2013).

In einer randomisiert-kontrollierten Studie wurde untersucht, ob die Vakuumversiegelungstherapie in den Dimensionen des EQ-5D der Standardbehandlung mit moderner Wundversorgung überlegen ist (Monsen et al. 2015). Der EQ-5D erfasst mehrere Komponenten zu Beweglichkeit und Mobilität; die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit); Schmerzen und körperliche Beschwerden sowie Angst und Niedergeschlagenheit.

Der zu untersuchende patientenrelevante Endpunkt sollte – wie im Rapid Report von 2007 (IQWiG 2007) – gesundheitsbezogene Lebensqualität **und Funktion** heißen und entsprechend die Vermeidung von Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens inkludieren.

> **Häufigkeit des Verbandwechsels und des Débridements**

Im Berichtsplan des IQWiG aus 2005 wurde die „Reduktion der Notwendigkeit des Verbandswechsels und des Debridement" als eigenständiger Endpunkt dargestellt.

Durch Exsudatkontrolle mittels der Vakuumversiegelungstherapie sind keine erneuten Verbandwechsel erforderlich, Verunreinigungen des Patientenbettes, der Wäsche und Kleidung sind vermeidbar. In einer randomisierten Studie wurde untersucht, ob die Anzahl der Verbandwechsel durch den Einsatz der Vakuumversiegelungstherapie im Vergleich zu konventioneller Wundversorgung reduziert werden kann (Vaihdya et al. 2015). In einer weiteren randomisierten Studie wurde dieser Effekt auch zwischen der Vakuumversiegelungstherapie und Alginat-Wundauflagen untersucht (Monsen et al. 2015).

Die Häufigkeit des Verbandwechsels ist ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt und sollte entsprechend in der Untersuchung betrachtet werden. Ergänzend sollte die geringere Häufigkeit des Verbandwechsels in die Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit und zu organisatorischen Vorteilen im Versorgungskontext einbezogen werden.

Diese Veränderungen kollidieren mit der Konkretisierung des G-BA an das IQWiG zur Bewertung der Vakuumversiegelungstherapie, in der es heißt: „Die für die Berichtserstellung notwendige Methodik soll dabei der ursprünglich verwendeten entsprechen, um eine Einheitlichkeit des Verfahrens zu gewährleisten." (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017).

5. Studientyp

Im zu Grunde liegenden Verfahren nach §137 c SGB V kommt es darauf an, Studien bei allen relevanten Indikationen in der Krankenhausversorgung einzubeziehen. Im Fall des offenen Abdomens stellen sich andere medizinische Fragestellungen als etwa beim diabetischen Fuß, die eine Randomisierung aufgrund eines hohen Mortalitätsrisikos ethisch unvertretbar erscheinen lassen. Daher sind für diese Indikation auch Studien niedriger Evidenz einzubeziehen, wie dies in vorherigen Berichten des IQWiG erfolgt ist. Das Vorliegen neuer RCTs in anderen Indikationen für die Vakuumversiegelungstherapie hebt diese Notwendigkeit nicht auf.

Bei Patienten mit einer akuten sekundären Peritonitis kann eine Therapie des offenen Abdomens notwendig werden. Als offenes Abdomen bezeichnet man einen Bauch, bei dem die vorderen

und/oder seitlichen Bauchwandschichten nach einem operativen Eingriff zunächst nicht verschlossen werden können, so dass die inneren Organe offen liegen.

Bei der abdominellen Vakuumversiegelungstherapie kommt im Gegensatz zur Therapie anderer Wunden zusätzlich eine Polyethylenfolie zum Einsatz. Diese verhindert, dass Organe mit der Bauchwand verkleben oder der eingebrachte Schwamm am Bauchfell oder am Darmkonvolut festwächst.

Auf internationaler Ebene kann beobachtet werden, dass die Vakuumversiegelungstherapie in der Betrachtung zu evidenzbasierten Empfehlungen bei Behandlung des offenen Abdomens miteinbezogen wird (Chiara et al. 2016). Ein systematischer Review über 74 Studien (Atema et al. 2015) bemängelt zwar deutlich die niedrige Studienlage aller Behandlungsmethoden, schließt jedoch die Vakuumversiegelungstherapie bei der Betrachtung nicht aus. Ergänzend zu erwähnen hierzu ist, dass bei der systematischen Betrachtung der Studienlage ein valides Klassifizierungssystem des offenen Abdomens im Studiendesign berücksichtigt werden sollte.

c) Besondere Würdigung DiaFu

Das Verfahren zur Methodenbewertung der Unterdruck-Wundtherapie (Vakuumversiegelungstherapie) wurde 2007 vom G-BA ausgesetzt. Dies erfolgte mit der Maßgabe, dass zur Gewinnung aussagekräftiger wissenschaftlicher Erkenntnisse Modellvorhaben innerhalb des vom G-BA festgelegten Rahmens durchgeführt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014). Daraufhin wurde die unabhängige DiaFu-Studie (Deutsches Register Klinischer Studien, 2011) initiiert.

Diese Studie sollte aussagekräftige wissenschaftliche Evidenz besonders im deutschen Versorgungskontext erbringen (Deutsche Krankenhausgesellschaft, 2017). Da die Aussagekraft von internationalen RCTs und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schon länger diskutiert wurde (Siebert, Uwe, 2004), sollte im Hinblick auf die besondere Problematik der notwendigen fachübergreifenden und interdisziplinären Wundversorgung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008; Holtmann, 2013) auf dieser Studie ein besonderer Fokus bei der Auswertung der Evidenz liegen.

Unter anderem sind die Faktoren der Versorgungsstandards hinsichtlich der Standardtherapie, die strukturellen Parameter des Gesundheitssystems wie z.B. Qualifizierung von Verordnern und Anwendern der Unterdruck-Wundtherapie, die Schnittstelle der Sektoren und die Aufgabenverteilung zwischen ärztlichem Personal und Pflegepersonal für jedes Land gesondert zu beachten.

Angestrebt und realisiert wurde bei der DiaFu-Studie die Betrachtung beider medizinischer Sektoren in Deutschland (ambulant und stationär), und auch die besondere Berücksichtigung des ambulanten Bereiches war möglich. Vor diesem Hintergrund und im Hinblick auf die beteiligten ambulanten und stationären Studienzentren stellt sich die Frage, warum für die DiaFu-Studie auf Seite 78, Tabelle 18 (Deutsches Register Klinischer Studien, 2011) der Versorgungssektor „stationär" und nicht „stationär und ambulant" angegeben ist.

Zudem wird diese Studie auch eine Wirtschaftlichkeitsbetrachtung beinhalten, welche ebenfalls explizit den deutschen Versorgungskontext wiederspiegelt.

Daher kommt der DiaFu-Studie eine besondere Bedeutung für die Bewertung der Methode im Blick auf die Leistungserbringung in Deutschland zu. Dies gilt ebenso für die in der Auswertung befindliche SAHWI-Studie, welche die ebenfalls als Modellvorhaben geplante ISAW-Studie ausgleicht.

Aus der DiaFu-Studie abzuleiten ist, dass die Anwendung der Unterdruck-Wundtherapie im Versorgungskontext besser dokumentiert werden muss. Schwächen in der Dokumentation könnten durch die Sektorentrennung des deutschen Gesundheitswesens begründet sein, da nach wie vor zu viele Schnittstellenprobleme zwischen den Sektoren zu Versorgungsbrüchen führen. Dies gilt insbesondere an der

Schnittstelle von ambulant und stationär und betrifft meist Patienten mit chronischen Erkrankungen (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen, 2012).

Mit freundlichen Grüßen

BVMed – Bundesverband
Medizintechnologie e. V.

[redacted]

Heike Bullendorf
Referentin Verband- und Hilfsmittel / Ambulante Versorgung

Anlagen

Literaturverzeichnis

Acosta S, Bjorck M and Petersson U. (2017). Vacuum-assisted wound closure and mesh-mediated fascial traction for open abdomen therapy — a systematic review Anaesthesiol Intensive Therapy 2017, vol. 49, no 2,139-145

Atema JJ, Gans SL, Boermeester MA. Systematic review and meta-analysis of the open abdomen and temporary abdominal closure techniques in nontrauma patients. World J Surg. 2015 Apr;39(4):912-25

Augustin M. (2012). Praxisbeispiele zu klinischen Studien mit Medizinprodukten und deren Anwendung: Wundversorgung [Examples of Practice: Clinical Trials for Medical Devices and their Application: Wound Care]. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 2012; 106 (5): 347-353

Boele vH, Wind J, Dijkgraaf MG et al. (2009). Temporary closure of the open abdomen: a systematic review on delayed primary fascial closure in patients with an open abdomen. World J Surg 2009; 33(2):199

Bundesministerium für Gesundheit. (03. 07 2018). Konzertierte Aktion Pflege: Gemeinsame Initiative zur Stärkung der Pflege in Deutschland . Berlin.

BVMed e.V. (24. 07 2017). BVMed-Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan des IQWiG zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden. Berlin.

BVMed e.V. (01. 10 1997). KODEX MEDIZINPRODUKTE. Zuletzt geändert am 01.09.2016. Plus Addendum zu § 8 Fort- und Weiterbildung, Abs. 2, Nr. 2 b, vorletzter Satz vom 01.01.2018. Berlin.

Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD). (10. 07 2016). Stellungnahmen zum Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Heil-- und Hilfsmittelversorgung Heil-- und Hilfsmittelversorgungsgesetz (HHVG); S. 5f. Hamburg

Cardinal M., Eisenbud D., Phillips T., Harding K. (2008). Early healing rates and wound area measurements are reliable predictors of later complete wound closure. Wound Rep Reg (2008) 16 19-22.

Chiara O, Cimbanassi S, Biffl W, Leppaniemi A, Henry S, Scalea TM, Catena F, Ansaloni L, Chieregato A, de Blasio E, Gambale G, Gordini G, Nardi G, Paldalino P, Gossetti F, Dionigi P, Noschese G, Tugnoli G, Ribaldi S, Sgardello S, Magnone S, Rausei S, Mariani A, Mengoli F, di Saverio S, Castriconi M, Coccolini F, Negreanu J, Razzi S, Coniglio C, Morelli F, Buonanno M, Lippi M, Trotta L, Volpi A, Fattori L, Zago M, de Rai P, Sammartano F, Manfredi R, Cingolani E. (2016). International consensus conference on open abdomen in trauma. J Trauma Acute Care Surg. 2016 Jan;80(1):173-83

Deutsche Krankenhausgesellschaft. (19. 05 2017). https://www.dkg.de. Von https://www.dkgev.de/dkg.php/cat/64/aid/24491/title/Gemeinsamer_Bundesausschuss_-_Methodenbewertung_Vakuumversiegelungstherapie

Deutsches Register Klinischer Studien. (22. 11 2011). Randomisiert, kontrollierte klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und des klinischen Nutzens der Unterdruck-Wundtherapie zur Behandlung von Diabetischen Fußwunden im Vergleich zur Standardwundtherapie . DRKS-ID: DRKS00003347. Köln.

DIMDI. (18. 10 2017). https://www.dimdi.de. Von OPS Version 2018 Kapitel 8 NICHT OPERATIVE THERAPEUTISCHE MASSNAHMEN (8-01...8-99) Verbände (8-19...8-19): https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2018/block-8-19...8-19.htm abgerufen

Ellert U, Kurth BM. (2013). Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 5/6 2013.

EWMA European Wound Management Association. (2010). Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. Journal of wound care, Vol. 19, No 6, June 2010

Feldwisch Drentrup, Hinnerk. (28. 08 2018). https://medwatch.de. Von https://medwatch.de/2018/08/28/intransparenz-bei-medizinprodukten-die-einhaltung-ethischer-pflichten-wird-kaum-kontrolliert/

Gemeinsamer Bundesausschuss. (15. 02 2008). Vakuumversiegelungstherapie - Zusammenfassende Dokumentation des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses. Siegburg.

Gemeinsamer Bundesausschuss. (20. 11 2014). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden. Berlin.

Holtmann, A. (04 2013). DDG Informationen. Wundassistent DDG: Spezialist für die Versorgung von Menschen mit diabetischem Fußsyndrom, Seite 133 - 134, 133-134. (D. D. Gesellschaft, Hrsg.) Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York.

Initiative Chronische Wunden ICW e.V. (07. 10 2016). Stellungnahme des Vorstandes der ICW (Initiative Chronische Wunden) zum Kabinettsentwurf des Heil- und Hilfsmittelversorgungsgesetze (HHVG).

IQWiG. (29 01 2007). IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 16. Vakuumversiegelungstherapie von Wunden. Rapid Report. Auftrag N06-02. Version 1.0. ISSN: 1864-2500 Köln.

IQWiG. (10. 07 2017). Allgemeine Methoden Version 5.0. Kapitel 3.1.2 Surrogate patientenrelevanter Endpunkte. S. 44. Köln.

IQWiG. (28. 08 2018). https://www.iqwig.de. Von https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2018/vakuumtherapie-bei-wunden-verstoss-gegen-ethische-und-wissenschaftliche-standards.10021.html

Masden D et al. (2012). Negative pressure wound therapy for at-risk surgical closures in patients with multiple comorbidities: a prospective randomized controlled study. Ann Surg. 2012 Jun;255(6):1043-7.

Milcheski DA et al. (2013). Negative pressure wound therapy in complex trauma of perineum. Rev Col Bras Cir. 2013 Jul-Aug;40(4):312-7.

Miller PR, Thompson JT, Faler BJ et al. (2002). Late fascial closure in lieu of ventral hernia: the next step in open abdomen management. J Trauma 2002; 53(5):843-849.

Miller PR, Meredith JW, Johnson JC et al. (2004). Prospective evaluation of vacuum-assisted fascial closure after open abdomen: planned ventral hernia rate is substantially reduced. Ann Surg 2004; 239(5):608-614.

Monsen C, Acosta S, Mani K, Wann-Hansson C. (2015). A randomised study of NPWT closure versus alginate dressings in peri-vascular groin infections: quality of life, pain and cost. J Wound Care. 2015 Jun;24(6): 254-6.

Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. (2012). Wettbewerb an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Gesundheitsversorgung | Sondergutachten 2012. Bonn.

Siebert, Uwe. (2004). Entscheidungsanalytische Modelle zur Sicherung der Übertragbarkeit internationaler Evidenz von HTA auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems, Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 16, ISSN: 1864-9645, 1. Auflage. Köln.

Stannard JP, Gabriel A, Lehner B. (2012). Use of negative pressure wound therapy over clean, closed surgical incisions. Int Wound J. 2012 Aug;9 Suppl 1:32-9.

Vaidhya N, Panchal A, Anchalia MM. (2015). A new cost-effective method of NPWT in diabetic foot wound. Indian J Surg. 2015;77 (Suppl 2):525–529.

Webster et al. (2015). Negative pressure wound therapy for skin grafts and surgical wounds healing by primary intention (Review) Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

World Health Organization (WHO). (2016). Global guidelines on the prevention of surgical site infection.

Wounds International. (2012). Internationaler Konsens. Optimierung des Wohlbefindens von Wundpatienten: Bericht einer Expertengruppe. London.

Wounds International. (2016). World Union of Wound Healing Societies (WUWHS), Consensus Document. Closed surgical incision management: understanding the role of NPWT.

Abkürzungsverzeichnis

BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVMed	Bundesverband Medizintechnologie e.V.
DiaFo	Randomisierte Multicenter-Studie DAO-Studie zur Behandlung diabetischer Fußwunden mit Vakuumwundversiegelung. Die Aktivität der Diaminoxidase (DAO) im Serum von Patienten mit Kolonkarzinom im Vergleich zu einer orthopädischen Kontrollgruppe
DiaFu	Randomisiert, kontrollierte klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und des klinischen Nutzens der Unterdruck-Wundtherapie zur Behandlung von Diabetischen Fußwunden im Vergleich zur Standardwundtherapie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ISAW	Randomisiert, kontrollierte klinische Studie zur Untersuchung der Effektivität der Behandlung von Iatrogenen Subkutanen Abdominellen Wundheilungsstörungen nach chirurgischem Eingriff unter Nutzung des Therapieprinzips der Negative Pressure Wound Therapy im Vergleich zur Standard Conventional Wound Therapy der klinischen Routine
IQWiG	Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDK	Mediznischer Dienst der Krankenkasse
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAHWI	Multizentrische, prospektive, randomisierte Studie zur Behandlung subkutaner abdominneller Wundheilungsstörungen ohne Fasziendehiszenz nach chirurgischem Eingriff mittels Vakuumassistierter Versiegelung im Vergleich zur üblichen Standard-Wundtherapie
WHO	World Health Organization

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V. (DGPRÄC)

Autoren:

- Prantl, Lukas

Deutsche Gesellschaft der
Plastischen, Rekonstruktiven und
Ästhetischen Chirurgen

Geschäftsstelle DGPRÄC || Luisenstraße 58 - 59 || 10117 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
-Stellungnahme zum Vorbericht N17-01A -
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8

50670 Köln

Vorab per E-Mail: berichte@iqwig.de

Berlin, den 25.09.2018

Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung, Auftrag: N17-01A / Version: 1.0 / Stand: 20.08.2018 sowie das Interwiew Ihres Mitarbeiters Dr. Sauerland in MedWatch.de[i]

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,

die Stellungnahme Ihres MA Dr. Sauerland auf medwatch haben wir mit einiger Verwunderung aufgenommen und möchten als Fachgesellschaft in dieser Sache unbedingt dazu Stellung beziehen, zumal zwischenzeitlich auch in etlichen anderen Medien, zuletzt im Deutschen Ärzteblatt in einer bisher nicht gekannten Form auf unkollegiale Weise Ärzte des wissentlichen Fehlverhaltens beschuldigt werden, ohne dass dies auch nur im Ansatz auf die Mitglieder unserer Fachgesellschaft DGPRÄC zutrifft.

Dr. Sauerland behauptet in seinem Interview „dass Firmen und Forscher gegen ethische und wissenschaftliche Standards verstoßen." Wir möchten Sie hiermit einerseits bitten, konkrete Vorfälle zu benennen, die man nachvollziehen kann. Ansonsten sehen wir positiv einer Richtigstellung dieser zumindest für das ärztliche Berufsbild in dieser Form sehr rufschädigenden Außenwirkung entgegen. Wir gehen davon aus, dass Sie über die Auswirkungen solcher öffentlicher Statements auf das Ansehen von ärztlichen Kollegen Bescheid wissen und auch die Konsequenzen bedacht haben.

Weiterhin wird in diesem Interview bestätigt, dass die Vakuumtherapie mit weniger Verbandwechseln auskommt. Zitat: „Ich habe den Eindruck, dass die Vakuum-Wundtherapie einfacher ist: Normale Verbände müssen täglich gewechselt werden – für viele Kollegen ist es deutlich angenehmer, nur alle zwei, drei Tage den Verband wechseln zu können."

Hierzu möchten wir feststellen, dass es bei medizinischen Behandlungen sicherlich nicht in erster Linie um die Bequemlichkeit der Ärzte geht, sondern unterstellen, dass der Patient mit seinem Leiden im Vordergrund steht. Alles andere spricht nicht für ein adäquates Menschenbild Ihres Mitarbeiters.

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V.
Langenbeck-Virchow-Haus
Luisenstraße 58-59, 10117 Berlin
Fon: 030 / 28 00 44 50
Fax: 030 / 28 00 44 59
www.dgpraec.de
info@dgpraec.de

Präsident
Univ.-Prof. Dr. med.
Riccardo Giunta, München
Vizepräsident
Univ.-Prof. Dr. med.
Lukas Prantl, Regensburg
Sekretär
Prof. Dr. med. Dr. med. habil.
Michael Sauerbier, Frankfurt am Main
Schatzmeisterin
Dr. med. Eva-Maria Baur, Murnau

Registergericht:
Amtsgericht Berlin-Charlottenburg
VR 29519 B

[redacted]

Jeder Verbandwechsel stellt bekanntlich durchaus eine physische und oft auch psychische Belastung für die betroffenen Patienten dar. Wir versichern als Fachgesellschaft DGPRÄC, dass sich unsere Mitglieder, allesamt Kolleginnen und Kollegen in aller erster Linie bei ihrer täglichen Arbeit am Patientenwohl orientieren und sie es sich nicht „angenehmer" machen, nur weil sie eine möglicherweise teurere Therapie anwenden, als dies bei konventionellen Verbänden der Fall ist. Bei der Aufnahme in unserer Fachgesellschaft verpflichtet sich jedes Mitglied, dass Patientenwohl an die oberste Stelle zustellen. Wir wählen als plastische Chirurgen die bestmögliche Therapie aus, um eine optimale Patientenversorgung zu erreichen.

Daher halten wir die Aussage Ihres Mitarbeiters, die in einer ähnlichen Art noch nie für andere Therapien getätigt wurde, schlichtweg für unerhört und maximal unkollegial.

Wir möchten Sie auch darauf hinweisen, dass unsere Kollegen und Kolleginnen, die sich wissenschaftlich mit Fragen der Wundheilung auseinander setzen, diese unter den Gegebenheiten des aktuellen Gesundheitssystems bekanntlich weitgehend neben ihrer eigentlichen Tätigkeit im Krankenhaus leisten müssen. Die Aussage: „Vielleicht werden die Studienautoren gebeten, die Ergebnisse nicht so an die große Glocke zu hängen – oder sie machen es in vorauseilendem Gehorsam" ist daher für alle engagierten medizinischen Wissenschaftler schlichtweg ein Schlag ins Gesicht. Wir möchten Sie hiermit nachdrücklich bitten, auf einen Generalverdacht zu verzichten, der nicht nur die Mitglieder unserer Fachgesellschaft, sondern auch alle wissenschaftlich arbeitenden Ärztinnen und Ärzte in Deutschland betrifft.

Wir nehmen es durchaus positiv auf, dass das IQWiG auf eine längere Verweildauer bei höheren Kosten hinweist. Das spricht aber nicht gegen die Therapie, sondern spiegelt möglicherweise die derzeitigen Gegebenheiten in unserem gesondert System wieder.

Zum Vorbericht möchten wir folgendes aus wissenschaftlicher Sicht anmerken:

Wir regen an, dass sie den Endpunkt „Häufigkeit des Verbandwechsels" als eigenständigen Endpunkt aufführen, da dies durchaus eine relevante Messgröße bei der Wundbehandlung darstellt.

Die Größe der Wunde und das Wundvolumen sind für den Pateinten direkt erfahrbar, da meist mit einem Verbandwechsel einer großen Wunde ein umfangreiches chirurgisches Debridement einhergeht. Dies wird zumeist im OP durchgeführt, was für den Patienten sehr belastend ist.[ii, iii]

Große Wunden erhöhen zudem die Wahrscheinlichkeit von Wundkomplikationen, erhöhen die Wahrscheinlichkeit der erneuten Einweisung ins Krankenhaus sowie vermindern die Möglichkeit zur Teilhabe am familiären und gesellschaftlichen Leben und die Rückkehr zur Arbeitsfähigkeit. 2005 hatte das IQWiG diesen Endpunkt ja bekanntlich eigens berücksichtigt.

Die DiaFu Studie wurde initiiert, um Evidenzlücken zu schließen und um aussagekräftige wissenschaftliche Ergebnisse zu gewinnen.[iv] Die DiaFu Studie bildet somit die Versorgungssituation in Deutschland am besten ab und sollte daher in den Fokus der Beurteilung gerückt werden. Wir gehen davon aus, dass dadurch eine Aussage zur Wirksamkeit der Vakuumversiegelungstherapie sicherlich möglich sein sollte.

Die Behauptung, dass es keine prospektiven Studien zur Wirksamkeit der Vakuumtherapie geben würde, trifft mit Sicherheit nicht zu. Wir erlauben uns, entsprechende Arbeiten hinzuweisen, die wir dem Schreiben beifügen [v][vi].

Die Vakuumversiegelungstherapie ist insbesondere bei der Vorbereitung und Fixierung von Hauttransplantationen ein unverzichtbarer Bestandteil in der ärztlichen Versorgung. Es konnte auch bei den mit der Vakuumversiegelungstherapie behandelten Patienten bei der Anwachsrate der Transplantate ein Vorteil für die Therapie beobachtet werden.[vii] die Einheilungsrate von Spalthaut-Transplantaten ist seit Einführung der Vakuumversiegelung dramatisch verbessert worden. Die unmittelbaren Auswirkungen für die Patienten sind hinreichend bekannt und selbstredend.

Mit freundlichen Grüßen

[redacted]

Prof. Dr. Lukas Prantl
Vizepräsident DGPRÄC

[i] https://medwatch.de/2018/08/28/intransparenz-bei-medizinprodukten-die-einhaltung-ethischer-pflichten-wird-kaum-kontrolliert/

[ii] Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz, https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/091-001.html

[iii] Loos, B & Kopp, Jana & Kneser, Ulrich & Weyand, M & Horch, Raymund. (2006). Der Stellenwert der V.A.C.®-Therapie in der plastischen Deckung von fortgeschrittenen Sternumosteomyelitiden. Zentralblatt Fur Chirurgie - ZBL CHIR. 131. 124-128. 10.1055/s-2006-921425.

[iv] https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/362/

v Armstrong D, Lavery : Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1704–10

[vi] Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. : Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. DIABETES CARE, VOLUME 31, NUMBER 4, APRIL 2008

[vii] Webster J, Scuffham P, Stankiewicz M, Chaboyer WP. Negative pressure wound therapy for skin grafts and surgical wounds healing by primary intention. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD009261. DOI: 10.1002/14651858.CD009261.pub3.

A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)

Autoren:

- Schimmer, Christoph

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) „Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung (N17-01A)“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 20.08.2018

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Namen der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) übersenden wir hiermit unsere schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) „Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung (N17-01A)“.

1) Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Die im Vorbericht zur Nutzenbewertung analysierten und ergebnisbildenden Studien umfassen ein breites Spektrum verschiedener Wunden unterschiedlicher Genese, die sich wie folgt verteilen:

- Amputationswunden (n = 1 Studie) (Liao 2012)
- Dekubituswunden (n = 1) (Ashby 2012)
- Diabetische Fußwunden (n = 4) (Dalla Paola 2010, DiaFu, Karatepe 2011, Nain 2011)
- Diabetische Ulkuswunden (n = 1) (Novinščak 2010)
- Fußwunden (n = 1) (Chiang 2017)
- Fasziotomiewunden aufgrund eines Kompartmentsyndroms (n = 1) (Kakagia 2014)
- Nekrotisierende Fasziitiswunden (n = 2) (Huang 2006, Xu 2015)
- Offene Frakturen (n = 3) (Arti 2016, VAC 2001-06, Virani 2016)
- Offenes Abdomen (n = 3) (Bee 2008, Correa 2016, Rencüzoğulları 2015)
- Pilonidalsinuswunden (n = 2) (Banasiewicz 2013, Biter 2014)

- Traumatische Wunden verschiedener Genese (n = 3) (Llanos 2006, Saaiq 2010, Sinha 2013)
- Ulkuswunden am Bein (n = 2) (Leclercq 2016, Vuerstaek 2006)
- Verbrennungen (n = 2, davon 1 Studie bei Kleinkindern) (TOPSKIN, Shen 2013)
- Wunden der Leiste aufgrund von Infektionen (n = 1) (Acosta 2013)
- und verschiedene Wunden als Folge einer Grunderkrankung und / oder aufgrund traumatischer / iatrogener Ursachen (n = 9) (Braakenburg 2006, CE/044/PIC, De Laat 2011, Hu 2009, Mody 2008, Moisidis 2004, Mouës 2004, Mohsin 2017, Perez 2010)

Von den 36 Studien, die für die Nutzenbewertung verwertbare Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichten, lagen Daten zu insgesamt 2548 Patientinnen und Patienten vor. Zur Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien (siehe oben) besteht aus Sicht der DGTHG keinerlei Zweifel an Methodik, wissenschaftlicher Erörterung sowie an dem final erzielten Hauptfazit der Nutzenbewertung:

- Für einen erheblichen Teil der Studien zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung liegen keine Daten vor.
- Auf Basis dieser Sachlage kann kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen oder Schaden der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung im Vergleich zu einer Standard-Wundtherapie festgestellt werden.

Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Verwertbare Studien bezogen auf das Fachgebiet „Herzchirurgie“ mit deren fachgebietsbezogenen Besonderheiten und deren eingriffsassoziierten Wundinfektionen (insbesondere der Mediastinitis nach Herzoperation) liegen nicht vor. Daher wird im Folgenden auf die Gegebenheiten der Herzchirurgie eingegangen:

Die schwerwiegendste Form der postoperativen infektionsbedingten Wundkomplikation ist die tiefe sternale Wundheilungsstörung, die hier mit den Begriffen Poststernotomie-Mediastinitis (PSM) bzw. Mediastinitis nach herzchirurgischem Eingriff gleichgesetzt wird. Fowler et al. konnten in der größten Studie zum Thema postoperativer Infektionen nach herzchirurgischem Eingriff (n = 331429 Patienten) zeigen, dass die Inzidenz aller postoperativen Infektionen bei 3.51% lag und hierbei die PSM in 25.1% der Fälle auftritt [1]. Ferner konnte im Rahmen dieser Untersuchung dargelegt werden, dass Patienten mit einer Infektion nach herzchirurgischem Eingriff (im Vergleich zu Patienten ohne

Infektion) eine signifikant höhere Letalität (17.3% versus 3.0%, $p < 0.0001$) und eine Krankenhausverweildauer > 14 Tage (47% versus 5.9%, $p < 0.0001$) aufweisen [1].

Die nicht oder zumindest nicht adäquat therapierte PSM stellt aufgrund des hohen Sepsis-Risikos eine oft tödlich verlaufende Erkrankung dar. Die intial dafür etablierten Therapiekonzepte fokussierten entweder auf eine Wundspülung und nachfolgender sekundärer Granulation oder eine primäre Brustbein-Re-Verdrahtung nach chirurgischem Debridement und ggf. die Anlage einer mediastinalen Spül-Saugdrainage. Seit einigen Jahren hat sich auch die „Negativ Pressure Wound Therapy“ (NPWT) etabliert. Ein auf hoher Evidenz basiertes Vorgehen bei der Behandlung von Patienten, die nach einem herzchirurgischen Eingriff eine Mediastinitis (Poststernotomie-Mediastinitis, PSM) ist aktuell auf nationaler und internationaler Ebene nicht vorhanden. Im Wesentlichen erfolgt heute entweder die lokale Unterdruckbehandlung (NPWT) oder die primäre Brustbein-Re-Verdrahtung ± Einlage einer Spül-, Saugdrainage (SSD).

Eine Umfrage an allen herzchirurgischen Abteilungen in Deutschland hat gezeigt, dass die Therapie der Poststernotomie-Mediastinitis variiert [2]. Ferner zeigt die vorhandene nationale und internationale Literatur zur Therapie der Poststernotomie-Mediastinitis vorzugsweise ein durch Expertenmeinung bestimmtes Vorgehen. Aufgrund der deutlichen Überlegenheit der NPWT gegenüber den anderen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen bei der PSM ist eine klinische randomisierte kontrollierte Studie (RCT) aus ethischen Gesichtspunkten kaum vertretbar, sodass eine Nutzenbewertung sich in diesem Fall durch die Kombination aus methodisch einwandfreien Observationsstudien und der von Expertenexpertise begründen lassen muss.
Die Arbeitsgruppe „Wundmanagement“ der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) hat, in Abstimmung mit dem DGTHG-Vorstand, dem Themenkomplex „Wundmanagement nach herzchirurgischem Eingriff“ einen zentralen Stellenwert in ihrer Tätigkeit zugeordnet. Daher hat die DGTHG in Kooperation mit der Schweizerischer Gesellschaft für Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie (SGHC) und weiteren 12 Fachgesellschaften diesbezüglich einen Leitlinienentwicklung auf hohen methodischen Niveau initiiert und diese nach den international anerkannten Qualitätskriterien für Leitlinien, entsprechend der Entwicklungsstufe S-3 gemäß der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) erarbeitet [3,4]. Die Leitliniengruppe hat sich unteranderem zum Ziel gesetzt, basierend auf der vorhandenen Evidenz sowie der Expertise der interdisziplinären Gruppe der Mandatsträger die Therapie der PSM zu analysieren und darzustellen.

Diese S-3 Leitlinie („Management der Mediastinitis nach herzchirurgischem Eingriff; AWMF Reg.-Nr.: 011-022) ist jüngst nach dem Peer-Review Verfahren von allen 14 Fachgesellschaften konsentiert worden und wird Anfang Oktober 2018 zur Akzeptanz und Publikation durch die AWMF eingereicht.

In der finalen Version der Leitlinie finden sich zur NPWT bei PSM folgende Empfehlungen und Hintergrundtexte:

Empfehlung
Zeitnah nach Diagnosestellung einer PSM soll ein radikales chirurgisches Wunddébridement mit Entfernung des Fremdmaterials, das an Haut, Unterhautgewebe und knöchernen Strukturen eingebracht wurde, durchgeführt werden.
Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche konnten keine Systematic Reviews bzw. RCTs im Einschlussgebiet der Leitlinie gefunden werden. Daher ist die Bewertung von Effekten auf die interdisziplinäre Expertenmeinung beschränkt.
Gesamtabstimmung: 100%

Empfehlung
Grundlage der effektiven Behandlung der PSM ist ein ausgedehntes radikales Wund-Débridement mit Entfernung des gesamten Osteosynthese- und Nahtmaterials, das zur Adaptation von Haut, Unterhautgewebe und Knochenstrukturen verwendet wurde, sowie des infizierten/nekrotischen Knochens.
Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche konnten keine Systematic Reviews bzw. RCTs im Einschlussgebiet der Leitlinie gefunden werden. Daher ist die Bewertung von Effekten auf die interdisziplinäre Expertenmeinung beschränkt.
Gesamtabstimmung: 100%
Empfehlung
Nach Materialgewinnung für die Mikrobiologie und Histologie sollten Wundspülungen erfolgen.
Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche konnten keine Systematic Reviews bzw. RCTs im Einschlussgebiet der Leitlinie gefunden werden. Daher ist die Bewertung von Effekten auf die interdisziplinäre Expertenmeinung beschränkt.
Gesamtabstimmung: 100%

Empfehlung
Eine anschließende „Negative Pressure Wound Therapy“ (NPWT) sollte erfolgen.
Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche konnten keine Systematic Reviews bzw. RCTs im

Einschlussgebiet der Leitlinie gefunden werden. Daher ist die Bewertung von Effekten auf die interdisziplinäre Expertenmeinung beschränkt.
Gesamtabstimmung: 100%

Empfehlung
Für die Konditionierung der Wunde sollte ein kontinuierlicher Negativdruck von 75 bis 125 mmHg erfolgen.
Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche konnten keine Systematic Reviews oder RCT`s gefunden werden. Daher ist die Bewertung von Effekten auf die interdisziplinäre Expertenmeinung beschränkt.
Gesamtabstimmung: 87%

Empfehlung
Das NPWT-Verfahren sollte abhängig vom Lokalbefund und dem Allgemeinzustand des Patienten eingesetzt werden. Ein Wechsel des Wundverbands sollte regelmäßig alle 2 bis 5 Tage erfolgen.
Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche konnten keine Systematic Reviews bzw. RCTs im Einschlussgebiet der Leitlinie gefunden werden. Daher ist die Bewertung von Effekten auf die interdisziplinäre Expertenmeinung beschränkt.
Gesamtabstimmung: 100%

Empfehlung
Ein sekundärer Wundverschluss sollte bei fallenden bzw. unauffälligen Infektparametern, fehlenden lokalen Infektionszeichen und einer zunehmenden Granulation der Wunde bzw. nach Entfernung sämtlicher Nekrosen erfolgen.
Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche konnten keine Systematic Reviews bzw. RCTs im Einschlussgebiet der Leitlinie gefunden werden. Daher ist die Bewertung von Effekten auf die interdisziplinäre Expertenmeinung beschränkt.
Gesamtabstimmung: 94%

Empfehlung
Das Ausmaß der weiteren Therapie soll vom intraoperativen Befund, insbesondere dem Ausmaß der Infektion und der Sternumbeschaffenheit abhängig gemacht werden.
Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche konnten keine Systematic Reviews bzw. RCTs im Einschlussgebiet der Leitlinie gefunden werden. Daher ist die Bewertung von Effekten

auf die interdisziplinäre Expertenmeinung beschränkt.
Gesamtabstimmung: 100%

Empfehlung
Der Umfang und die Dauer der Therapie muss dem Ausmaß der Sternuminfektion, und -beschaffenheit angepasst werden.
Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche konnten keine Systematic Reviews bzw. RCTs im Einschlussgebiet der Leitlinie gefunden werden. Daher ist die Bewertung von Effekten auf die interdisziplinäre Expertenmeinung beschränkt.
Gesamtabstimmung: 100%

Empfehlung
In begründeten Einzelfällen kann nach dem initialen Débridement ein direkter Re-Verschluss mit oder ohne Spül/Saug Drainage (SSD) erfolgen.
Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche konnten keine Systematic Reviews bzw. RCTs im Einschlussgebiet der Leitlinie gefunden werden. Daher ist die Bewertung von Effekten auf die interdisziplinäre Expertenmeinung beschränkt.
Gesamtabstimmung: 100%

Empfehlung
Mehrfach negative Ergebnisse in mikrobiologischen und histologischen Untersuchungen sind nicht zwingend vor dem definitiven Verschluss einer Wunde erforderlich.
Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche konnten keine Systematic Reviews oder RCT`s gefunden werden. Daher ist die Bewertung von Effekten auf die interdisziplinäre Expertenmeinung beschränkt.
Gesamtabstimmung: 94%

Hintergrundinformation

Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche konnte ein Systematic Review [5] gefunden werden. Dieses konnte allerdings auf Grund der definierten Ausschlusskriterien „Text nicht in englischer Sprache“ nicht berücksichtigt werden (allerdings erfolgte dennoch eine Bewertung nach GRADE):

Das Systematic Review [5] adressiert 5 allgemeine Fragen zur „Vacuum Assisted Wound Closure Therapy“, die auf dem Boden einer Literaturrecherche beantwortet und mit dem GRADE System bewertet werden. Zur Therapie der PSM mittels NPW Therapie wird folgendermaßen Stellung genommen:

„Es gibt bedingt Evidenz, dass die NPWT von Vorteil bezüglich besserer Wundheilung, verkürzter Krankenhausverweildauer und geringerer Krankenhausmortalität verglichen mit der konventionellen Wundtherapie bei Patienten mit PSM und Wundheilungsstörung nach Sternotomie ist (low quality evidence) [5]“.

Ferner existieren 9 weitere systematische Übersichtsarbeiten [6-14] sowie eine Reihe von Beobachtungs-, und Cohortenstudien [15-36].

Limitationen dieser systematischen Übersichtsarbeiten, der einbezogenen Beobachtungs-, und Cohortenstudien umfassen eine eingeschränkte Patientenzahl mit nicht klar definierter Kontrollgruppe. Keine eindeutige Störgrößen-Anpassung und eine mögliche Uneinheitlichkeit in der PSM-Diagnose. Bei der Anwendung der NPWT gab es zum Teil erhebliche Unterschiede [15-36]. In den Studien [15-26,29-34,36] erwies sich das frühzeitige Débridement nach Diagnosestellung einer PSM als günstig. Sowohl in puncto Letalität als auch in der Dauer des Krankenhausaufenthaltes der Patienten ist das frühe Débridement einer verzögerten Intervention überlegen. Die Anwendung einer NPWT als Überbrückung zu weiteren Therapieschritten wird ebenfalls in mehreren Arbeiten empfohlen [17,19-26,36]. Ein direkter Re-Verschluss der Wunde ist möglich, zeigt aber im Langzeitverlauf Nachteile [17,19-26,31,32]. Der Erhalt von sicher infektionsfreien und ausreichend osteosynthetisch stabilisierbaren, also nicht multipel fragmentierten Sternumanteilen ist möglich, da somit ggf. ein Maß an Thoraxstabilität erreicht wird.

Aufgrund der begrenzten Studienlage beruhen die Empfehlungen auf diesen Arbeiten und einem Expertenkonsens. Einigkeit besteht darüber, dass ein zeitnahes und radikales Débridement aller infizierten Haut-, Gewebe- und Knochenstrukturen durchgeführt werden soll. Dies schließt in jedem Fall auch eingebrachtes Fremdmaterial (z. B. Nahtmaterial, Vicryl-Kordeln, Drähte u. ä.) zur Adaptation von Haut, Gewebe und Knochenstrukturen und Fremdmaterial zur mechanischen Protektion des Herzens, z. B. bei nicht adaptierbarem Perikard, ein. Eine Entfernung von vaskulären Anastomosen- oder Verschlussnähten sowie Gefäß- oder Klappenprothesen ist in diesem frühen Behandlungsstadium der floriden Infektion nicht vorzunehmen. Eine anschließende NPWT ist heute Standard. Alternativ kann unter bestimmten Bedingungen nach dem initialen Débridement ein direkter Re-Verschluss mit oder ohne SSD erfolgen.

Die eingeschlossene Studie [37] (Evidenzgüte nach GRADE „very low“) belegt den positiven Effekt von Protektionssystemen bei NPWT an empfindlichen Strukturen. Limitationen der einbezogenen Studie sind die extrem kleine Patientenzahl (n=12), die nicht definierte Randomisierung sowie die unzureichende Darstellung der „baseline data“ und des „outcome“ für die Kontroll- und Interventionsgruppe. Aufgrund der unzureichenden Studienlage beruhen die Empfehlungen auf den Erfahrungen der Expertengruppe der Leitlinie.

3) Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Alternativ zur NPWT besteht (nicht bei allen Patienten mit Mediastinitis nach herzchirurgischem Eingriff) die Möglichkeit der Spül-Saugdrainage nach direktem Brustbein-Re-Verschluss. Diese Therapieoption ist bei ausgeprägten Befunden allerdings nur selten möglich und – auch bei fehlenden RCT – sicherlich der NPWT unterlegen. Insbesondere im Bereich der Mediastinitis nach herzchirurgischem Eingriff ist die Einführung der NPWT als Verbesserung in der Patientenversorgung zu werten.

Der Einsatz von Spül-Saugdrainagen wird aktuell von anderen Therapieverfahren (NPWT) verdrängt. Verschiedene Studien zeigen, dass die NPWT wahrscheinlich zu einer höheren Rate an Mediastinitis-Heilung führt und mit einer geringeren Letalität assoziiert ist als die SSD-Therapie [20,31,38,39].

Ein möglicher positiver Effekt des Einsatzes von Spül-Saugdrainagen kann die reduzierte Anzahl der chirurgischen Eingriffe sein, da so das Debridement und der definitive Thoraxverschluss ggf. im selben Eingriff erfolgen können. Dieser Vorteil wird nach der Meinung der Autoren jedoch durch fehlende Daten zur (auch intermittierenden) Verwendung von wirkstoffhaltigen Spüllösungen, zur Anwendungsdauer sowie zur Inzidenz des Therapieversagens neutralisiert. Sollte eine lokale Antiseptik und nicht nur eine mechanische Reinigung angestrebt werden, müssen durch den Anwender jederzeit aktuelle anderweitige Empfehlungen z. B. zur Verwendung in Körperhöhlen geprüft werden, auch wenn diese Empfehlungen das vordere Mediastinum nicht explizit einschließen. Die verwendeten Spüllösungen sollten eine möglichst lange Remanenz aufweisen, bei gleichzeitig geringer Gewebetoxizität.

4) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Es liegen keine Einwände bezüglich der Kriterien für den Einschluss und Selektion relevanter Studien in die Untersuchung (Population, Prüf- und Vergleichsintervention, patientenrelevante Endpunkte) vor. Die patientenrelevanten Endpunkte (Mortalität, Wundverschluss, unerwünschte Ereignisse: Wundkomplikationen und Komplikationen der Therapie (UEs), Amputation, Schmerz, Krankenhausaufenthaltsdauer sowie (erneute) Hospitalisierung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktion, und Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit) erscheinen zur Bearbeitung der Fragestellung als gut geeignet und sinnvoll.

Ferner ist die Verwendung folgender Datenbanken für eine systematische Literaturrecherche nicht zu beanstanden (MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie HTA Database).

Allerdings bilden keiner dieser Daten das spezielle Krankheitsbild der Mediastinitis nach herzchirurgischem Eingriff ab. Diese Daten stellen somit keine valide Grundlage für eine Nutzenbewertung für das Fachgebiet Herzchirurgie dar.

Literatur

1. Fowler VG, O`Brien SM, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. Circulation. 2005;12:358-365
2. Schimmer C, Sommer SP, Bensch M, Leyh R. Primary treatment of deep sternal wound infection after cardiac surgery: a survey of German heart surgery centers. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2007;6:708–711
3. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. Dec 2010, 182:E839-842; doi: 10.1503/cmaj.090449

4. AWMF. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). 2006; Available from: http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinienbewertung/delbi/dokumente
5. Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU). Vacuum assisted wound closure therapy. SBU Alert Report No 2011-09, www.SBU.SE/ALERT
6. Abu-Omar Y, Kocher GJ, Bosco P, Barbero C, Waller D, Gudbjartsson T et al. European Association for Cardio-Thoracic Surgery expert consensus statement on the prevention and management of mediastinitis. Eur J Cardiothorac Surg 2017;51:10–29
7. Lazar HL, Salm TV, Engelman R, Orgill D, Gordon S. Prevention and management of sternal wound infection. J Thorac Cardiovasc Surg 2016;152:962-72
8. van Wingerden JJ, Ubbink DT, van der Horst C, de Mol B. Poststernotomy mediastinitis: a classification to initiate and evaluate reconstructive management based on evidence from a structured review. Journal of cardiothoracic Surgery 2014;19:179
9. Juhl, A.A., V. Koudahl, and T.E. Damsgaard, Deep sternal wound infection after open-heart surgery--reconstructive options. Scand Cardiovasc J, 2012. 46(5): p. 254-61
10. Damiani, G., et al., Vacuum-assisted closure therapy for patients with infected sternal wounds: a meta-analysis of current evidence. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011. 64(9): p. 1119-23
11. Pan, A., et al., Topical negative pressure to treat surgical site infections, with a focus on post-sternotomy infections: a systematic review and meta-analysis. Infection, 2013. 41(6): p. 1129-35
12. Raja, S.G. and G.A. Berg, Should vacuum-assisted closure therapy be routinely used for management of deep sternal wound infection after cardiac surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2007. 6(4): p. 523-7
13. van Wingerden, J.J., et al., Muscle flaps or omental flap in the management of deep sternal wound infection. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011. 13(2): p. 179-87
14. Yu, A.W., et al. In patients with post-sternotomy mediastinitis is vacuum-assisted closure superior to conventional therapy? Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013. 17(5): p. 861-5
15. Wu, L., Chung, K. C., Waljee, J. F., Momoh, A. O., Zhong, L., & Sears, E. D. (2016). A national study of the impact of initial debridement timing on outcomes for patients with deep sternal wound infection. Plast Reconstr Surg. 137(2), 414e-423e
16. Lindsey, J. T. (2002). A retrospective analysis of 48 infected sternal wound closures: delayed closure decreases wound complications. Plast Reconstr Surg, 109(6), 1882-1885; discussion 1886-1887

17. Atkins BZ, Onaitis MW, Hutcheson KA, Kaye K, Peterson RP, Wolfe WG. Does method of sternal repair influence long-term outcome of postoperative mediastinitis? AM J Surg. (2011):202;565-567
18. Brandt C, Alvarez JM. First-line treatment of deep sternal infection by a plastic surgical approach: superior results compared with conventional cardiac surgical orthodoxy. Plast Reconstr Surg. 2002(109):2231
19. Bapat V, El-Muttardi N, Young C, Venn G, Roxburgh J. Experience with vacuum-assisted closure of sternal wound infections following cardiac surgery and evaluation of chronic complications associated with its use. J Card Surg 2008;23:227-233
20. Assmann, A., Boeken, U., Feindt, P., Schurr, P., Akhyari, P., & Lichtenberg, A. (2011). Vacuum-assisted wound closure is superior to primary rewiring in patients with deep sternal wound infection. Thorac Cardiovasc Surg, 59(1), 25-29
21. Risnes, I., Abdelnoor, M., Veel, T., Svennevig, J. L., Lundblad, R., & Rynning, S. E. (2014). Mediastinitis after coronary artery bypass grafting: the effect of vacuum-assisted closure versus traditional closed drainage on survival and re-infection rate. International Wound Journal(2), 177-182
22. Vos, R. J., Yilmaz, A., Sonker, U., Kelder, J. C., & Kloppenburg, G. T. Vacuum-assisted closure of post-sternotomy mediastinitis as compared to open packing. Interact Cardiovasc Thorac Surg (2012)14:17-21
23. Song DH, Wu LC, Lohman RF, Gottlieb LJ, Franczyk M. Vacuum assisted closure for the treatment of sternal wounds: the bridge between débridement and definitive closure. Plast Reconstr Surg. 2003(111):92-97
24. Fleck TM, Koller R, Giovanoli P, Moidl R, Czerny M, Fleck M, Wolner E, Grabenwoger M. Primary or delayed closure for the treatment of poststernotomy wound infections? Ann Plast Surg 2004(52):310-314
25. Fleck TM, Moidl R, Giovanoli P, Wolner E, Grabenwoger M. Frühzeitiger Einsatz des V.A.C.-systems bei sternalen Wundinfektionen verhindert die Ausbreitung der Infektion auf das Mediastinum und reduziert die Notwendigkeit plastischer chirurgischer Eingriffe. Zentralbl Chir 2004;129:35-37
26. De Feo M, Vicchio M, Nappi G, Cotrufo M. Role of vacuum in methicillin-resistant deep sternal wound infection. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2010;18:360-3
27. Allie DE, Hebert CJ, Lirtzman MD, Wyatt CH, Keller VA, Souther SM, Allie AA, Mitran EV, Walker CM. Novel treatment strategy for leg and sternal wound complications after coronary artery bypass graft surgery: bioengineered apligraf. Ann Thorac Surg 2004;78:673-8

28. Barili F, Polvani G, Topkara VK, Dainese L, Cheema FH, Roberto M, Naliato M, Parolari A, Alamanni F, Biglioli P. Role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of postoperative organ/space sternal surgical site infections. World J Surg (2007) 31:1702-1706
29. Chang EI, Festekjian JH, Miller TA, Ardehali A, Rudkin GH. Chest wall reconstruction for sternal dehiscence after open heart surgery. Ann Plast Surg. 2013 71(1): 84-87
30. De Feo M, De Santo LS, Romano G, Renzulli A, Della Corte A, Utili R, Cotrufo M. Treatment of recurrent staphylococcal mediastinitis: still a controversial issue. Ann Thorac Surg. 75(2),538-542
31. Deschka, H., Erler, S., El-Ayoubi, L., Vogel, C., Vohringer, L., & Wimmer-Greinecker, G. (2013). Suction-irrigation drainage: an underestimated therapeutic option for surgical treatment of deep sternal wound infections. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 17(1), 85-89
32. Douville, EC, Asaph JW, Dworkin RJ, Handy JR, Canepa CS, Grunkemeier GL, Wu YX. Sternal preservation: a better way to treat most sternal wound complications after cardiac surgery. Ann Thorac Surg, 2004;78(5):1659-1664
33. Sinno H, Dionisopoulos T. Open reduction internal fixation poststernotomy mediastinitis. Plast Surg Int. 2013 doi: 10.1155/2013/571685. Epub 2013 Jul 17
34. Lo, S., Hutson, K., Hallam, M. J., & Soldin, M. (2014). The importance of early flap coverage in deep sternal wounds. Ann Plast Surg, 73(5), 588-590. doi: 10.1097/SAP.0b013e318284084b
35. Orenstein A, Kachel E, Zuloff-Shani A, Paz Y, Sarig O, Haik J, Smolinsky A, Mohr R, Shinar E, Danon D. Treatment of deep sternal wound infections post-open heart surgery by application of activated macrophage suspension. Wound Rep Reg. 2005;13:237-242
36. Dos M, Martens S, Wood JP, Wolff JD, Baier C, Moritz A. Vacuum-assisted suction drainage versus conventional treatment in the management of poststernotomy osteomyelitis. Eur J Cardio Thorac Surg. 2002(22):934-938
37. Ingemansson R, Malmsjo M, Lindstedt S. The duration of negative pressure wound therapy can be reduced using the HeartShield device in patients with deep sternal wound infection. Eplasty 2014 Apr 3;14:e16
38. Sjögren J, Malmsjö M, Gustafsson R, Ingemansson R. Poststernotomy mediastinitis: a review of conventional surgical treatments, vacuum-assisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2006;30:898-905
39. Segers, P., de Jong, AP., Kloek, JJ., de Mol, B. (2005) Post-sternotomy mediastinitis: comparison of two treatment modalities. Interact CardioVasc Thorac Surg, 4:555-60

A.1.4 – Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)

Autoren:

- Brenske, Michael
- Gäbler-Rohrig, Angela

DEUTSCHE
KRANKENHAUS
GESELLSCHAFT

Bundesverband der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik Deutschland

DEZERNAT VI / MEDIZIN II

Telefon [redacted]
Fax [redacted]
E-Mail [redacted]

Datum 24.09.2018 [redacted]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
-Stellungnahme zum Vorbericht <N17-01A>
Im Mediapark 8 (Köln Turm)

50670 Köln

vorab per E-Mail

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Vorbericht N17-01A „Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung“

Sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit, zum oben genannten Vorbericht Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns. Allerdings möchten wir darauf hinweisen, dass die Stellungnahmefrist in Hinblick auf den Umfang und die Komplexität des Berichtes recht kurz bemessen wurde. Vor diesem Hintergrund möchten wir uns in unseren Ausführungen auch nur auf besonders auffällige Aspekte beschränken, für weiterreichende Darlegungen wäre eine längere Frist dienlich gewesen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut am 27.04.2017 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden beauftragt. Der spätere Abschlussbericht soll eine Grundlage für die weiteren Beratungen im G-BA darstellen.

Hintergrund dieser Beauftragung ist ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16.03.2017, das Beratungsverfahren zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden wieder aufzunehmen, nachdem das Verfahren seit 2007 mit der Maßgabe, dass insbesondere durch Modellvorhaben aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen beschafft werden sollen, ausgesetzt war.

Der vorliegende IQWiG-Vorbericht bezieht sich ausschließlich auf die Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung, Wunden mit intendierter primärer Wundheilung sollen demnach Gegenstand eines eigenen Berichtes werden.

Postfach 12 05 55
10595 Berlin
Wegelystraße 3
10623 Berlin

c/o HOPE
Avenue Marnix 30
1000 Brüssel
Telefon [redacted]

[redacted]

www.dkgev.de

Nachfolgend möchten wir zu folgenden Aspekten Stellung nehmen:

1. Im Hintergrundkapitel wird die Historie dieses Berichtes durch eine Zusammenfassung der bereits veröffentlichten Berichte des IQWiG kurz dargestellt. Es wäre hilfreich und der Transparenz für den Leser dienlich, die von uns oben genannte Historie zur Aussetzung des Beratungsverfahrens des G-BA im Kapitel Hintergrund ebenfalls darzustellen, da ansonsten nicht ersichtlich wird, wie der vorliegende Bericht in das Beratungsverfahren des G-BA einzuordnen ist.

2. Bei der Bedeutung von Wunden für die betroffenen Patientinnen und Patienten, deren Behandlungsmöglichkeiten und Grundlagen der Vakuumversiegelung wird auf frühere IQWiG-Berichte verwiesen.
   Die Auftragskonkretisierung des G-BA sieht als Zielpopulation Patientinnen und Patienten mit akuten und chronischen Wunden vor. Die vom IQWiG erstmals für den vorliegenden Bericht vorgenommene Aufteilung in Wunden mit intendierter primärer und intendierter sekundärer Wundheilung und die daraus resultierende Erstellung von getrennten IQWiG-Berichten erscheint zumindest erläuterungsbedürftig. Zumal diese Unterteilung im Berichtsplan u. E. so nicht ersichtlich war. Daher wäre eine definitorische Klarstellung, welche Wunden als Wunden mit primärer Wundheilung und welche als Wunden mit sekundärer Wundheilung betrachtet werden und warum diese Unterteilung notwendig erscheint, im Hintergrundkapitel zur Beurteilung und Interpretation des Sachverhaltes hilfreich. Dies ist für die Einordung der Ergebnisse für den G-BA essentiell, da dieser in seiner Auftragskonkretisierung eine derartige Unterteilung nicht vorgesehen hat.

3. Im Vorbericht ist die Studie „*Treatment Study of Negative Pressure Wound Therapy for Diabetic Foot Wounds (DiaFu)*" zwar berücksichtigt worden, allerdings wurde ihr nach unserer Auffassung nicht der Raum einer Darstellung und Bewertung gegeben, der ihr aufgrund ihrer besonderen Historie zugestanden werden müsste.
   So war die Aussetzung des Bewertungsverfahrens 2007 vom G-BA in der Erwartung beschlossen worden, dass Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, die eine abschließende Bewertung des Nutzens ermöglichen. Dies wurde entsprechend der Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA mit der Maßgabe versehen, dass insbesondere durch Modellvorhaben im Sinne der §§ 63 bis 65 SGB V die erforderlichen aussagekräftigen Unterlagen beschafft werden. In seinem Beschluss hatte der G-BA dazu differenzierte Anforderungen an die Modellvorhaben festgehalten (siehe https://www.g-ba.de/downloads/39-261-510/2007-11-15-RMvV-VAC-BAnz.pdf).

   Die DiaFu-Studie wurde bekanntermaßen auf Grundlage dieser Eckpunkte geplant und durchgeführt. Sie kann also als eine vom G-BA angestoßene Studie betrachtet werden, die in ihrer Wertigkeit den seit dem 01.01.2012 gesetzlich verankerten Erprobungsrichtlinien des G-BA ähnlich ist. Sie wurde im Auftrag eines Zusammenschlusses von 19 gesetzlichen Krankenkassen mit zentralem Ansprechpartner bestehend aus AOK-Bundesverband GbR, Verband der Ersatzkrankenkassen e.V. sowie der Knappschaft durchgeführt.

Mit der DiaFu-Studie sollte der Nutzen der Unterdruck-Wundtherapie gegenüber der modernen phasengerechten Standardwundtherapie bei Patienten und Patientinnen mit diabetischen Fußwunden untersucht werden. Die DiaFu-Studie wurde 2015 abgeschlossen und die Vorlage des Abschlussberichts der DiaFu-Studie hatte letztlich den Anstoß zur Wiederaufnahme der Beratungen im G-BA sowie zur erneuten Beauftragung des IQWiG gegeben. Die Ergebnisse der DiaFu-Studie sind unserer Kenntnis nach zwar bislang nicht in einer wissenschaftlichen Fachpublikation mit Peer-Review-Verfahren veröffentlicht worden, die Daten lagen dem IQWiG aber in Form eines Abschlussberichts für seine Bewertung vor.

Zusammenfassend erfordert es nach unserem Verständnis insofern einer besonderen Würdigung dieser Studie unter Herausstellung ihrer außerordentlichen Bedeutung. Es handelt sich schließlich um eine für den deutschen Versorgungskontext besonders gewichtige Studie, die explizit für die vorliegende Fragestellung nach Maßgaben des G-BA durchgeführt wurde und damit dem G-BA eine maßgebliche Grundlage für seine abschließende Nutzenbewertung beisteuern sollte.

Wenngleich eine weitere Studie, die ebenfalls als Modellvorhaben im Sinne des G-BA-Beschlusses initiiert worden war, letztlich abgebrochen werden musste, sind auch deren Umstände und damit verbundenen Erkenntnisse einer besonderen Würdigung zu unterziehen. Es handelt sich dabei um die „*Randomisiert, kontrollierte klinische Studie zur Untersuchung der Effektivität der Behandlung von Iatrogenen Subkutanen Abdominellen Wundheilungsstörungen (ISAW) nach chirurgischem Eingriff unter Nutzung des Therapieprinzips der Negative Pressure Wound Therapy im Vergleich zur Standard Conventional Wound Therapy der klinischen Routine*". In dieser Studie sollten Patientinnen und Patienten mit einer Wundheilungsstörung im Bauchbereich nach einem chirurgischen Eingriff eingeschlossen werden. Leider wurde die ISAW-Studie 2014 wegen Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen und ohne Ergebnisse beendet. Dieser Sachverhalt kann auch als Hinweis auf mögliche Erschwernisse der Studiendurchführung in diesem Versorgungsbereich gedeutet werden. Diesem Umstand sollte im Abschlussbericht stärker Rechnung getragen werden und aufgetretene Schwierigkeiten der Studiendurchführung tiefergehend diskutiert werden. Ob es zielführend ist, dass die aufgrund des Abbruchs der Studie nicht mehr untersuchten Patienten (n=7) formal sogar noch als „fehlende Daten" gewertet wurden, bedarf u. E. ebenfalls der kritischen Überprüfung.

4. Die Verwendung des Begriffes „Publikationsbias" im Vorbericht halten wir für erläuterungsbedürftig. Im aktuellen Methodenpapier des IQWiG wird der Publikationsbias demnach definiert als „ ... *Tatsache, dass Studien, die einen statistisch signifikanten negativen oder keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe finden, gar nicht oder ggf. später publiziert werden als Studien mit positiven und statistisch signifikanten Resultaten. Bei der Zusammenfassung der publizierten Ergebnisse kann es deshalb zu einer systematischen Verzerrung des gemeinsamen Effektschätzers kommen.*"

Auch im Cochrane-Handbook[1] wird der Publikationsbias als Möglichkeit beschrieben, dass Studien mit einem Vorteil der Intervention oder einem großen Effekt publiziert werden, während andere Daten von Studien, die in eine andere Richtung deuten, nicht publiziert werden. Hier wird ebenfalls das Verzerrungspotenzial auf systematische Übersichtsarbeiten hervorgehoben, wenn die Veröffentlichung von Studienergebnissen durch den Charakter und die Orientierung der Ergebnisse beeinflusst ist. Demnach sind z.B. der Funnel Plot oder Egger Test Methoden, die im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit/ Meta-Analyse eine Hilfestellung bei der Charakterisierung eines möglichen Publikationsbias bieten. Sie basieren auf Analysen des Studienpools hinsichtlich der Effektschätzungen in Abhängigkeit von der Präzision/ Größe der einzelnen Studien. Zur Einordnung von Publication Bias ist selbstverständlich auch die Frage von Sensitivität und Spezifität der Suchstrategie des Systematischen Reviews, also die Frage des Umfangs der Literatursuche z.B. mit oder ohne Einbezug der Suche nach unveröffentlichten Arbeiten hilfreich.

Darüber hinaus ist das selektive Berichten von einzelnen Ergebnissen innerhalb einer Studie zu differenzieren, das im Cochrane-Handbook als „outcome reporting bias" bezeichnet wird. Aber auch hier ist eine zusammenfassende Auswertung der Ergebnisse der einzelnen Studien und ihrer Präzision notwendig, um den Studienpool auf mögliche selektive Berichterstattung einzelner Endpunkte zu prüfen.

Wenn Daten auf der Ebene der individuellen Studienteilnehmer fehlen, wird dieser Sachverhalt üblicherweise durch die Bezeichnung „fehlende Daten" bzw. „missing data" charakterisiert. Das Problem fehlender Daten einzelner Patienten bzw. einzelner Datenpunkte eines Patienten sowie die entsprechende Analyse der zugrundeliegenden Mechanismen - Missing at Random (MAR), Missing Complete at random (MCAR) oder Missing not at random (MNAR) – und Möglichkeiten des Umganges mit fehlenden Daten sind Gegenstand zahlreicher Publikationen und Empfehlungen.

Im vorliegenden Vorbericht wird der Begriff Publikationsbias jedoch in ungewohnter Weise im Zusammenhang mit dem Fehlen von individuellen Patientendaten verwandt. So wird z. B. auf Seite 4 erwähnt, dass im Vorbericht von einem starken Einfluss eines potentiellen Publikationsbias ausgegangen wurde, wenn der Anteil fehlender Daten zwischen 10% und 30% lag. Unbeachtet der im weiteren Verlauf unserer Stellungnahme diskutierten Frage nach der Grundlage dieser festgelegten Zahlenwerte und der großen Unsicherheit, die mit der auf vielen Annahmen und Hypothesen beruhenden Ermittlung des Anteiles fehlender Daten verbunden ist, möchten wir darauf hinweisen, dass der von Ihnen im Bericht verwendete Begriff „Publikationsbias" für einen Sachverhalt eingesetzt wird, für den er definitorisch u. E. so nicht vorgesehen ist. Als notwendig erachtete Überlegungen zu einem potentiellen Publikationsbias sollten demnach besser auf aggregierte Ergebnisse einzelner Studien (Studienebene) und nicht auf Vermutungen zu fehlenden Daten einzelner Patienten (Patientenebene) beruhen.

[1] Internet: http://handbook-5-1.cochrane.org/ (Part 2, Chapter 10: Addressing reporting biases)

5. Eine höchstmögliche Transparenz in Bezug auf die im Rahmen von Studien erlangten Ergebnisse und Erkenntnisse ist unzweifelhaft eine wichtige Grundlage für eine substantiierte und belastbare Bewertung. Folgerichtig ist daher im Vorbericht auch eine Analyse zu fehlenden Daten vorgenommen worden, um eine bessere Einordnung der bekannten Erkenntnisse vornehmen zu können. Gleichwohl haben die im Vorbericht dargestellten Ansätze der Ermittlung solcher fehlenden Daten Zweifel und Fragen aufgeworfen. Im Abschnitt 4.4 des Vorberichtes werden Versuche unternommen, den Anteil fehlender Daten zu definieren. Demnach wird angegeben, dass für 2548 Studienteilnehmende Daten vorliegen bzw. publiziert sind. Dieser Zahl wird im Vorbericht eine angenommene Gesamtzahl von in Studien eingeschlossenen Teilnehmenden gegenübergestellt, für die nach Interpretation der Autoren des Vorberichtes Studienergebnisse vorliegen müssten.

   Im Gegensatz zur nachweisbaren Zahl der publizierten Ergebnisse basiert die angegebene Gesamtzahl zu „fehlenden Daten" (ausweislich der Fußnoten der Tabelle 2) wohl im Wesentlichen auf Annahmen. Hierfür werden im Bericht Eintragungen in Studienregistern zur geplanten Fallzahl, Interpretationen von Dateien im Zusammenhang mit Studiendokumenten oder Substitution bei fehlenden Angaben mit einer Konstante herangezogen, die u. E. allesamt jedoch keine sehr verlässliche Aussage zu der Zahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten ermöglichen. Insofern bleibt ein ganzes Stück weit offen, wie belastbar der im Vorbericht als fehlend angegebene Anteil an Daten angesehen werden kann.

   Des Weiteren wird im Erläuterungstext ausgeführt, dass in den „fehlenden Daten" auch nicht-auswertbare Daten enthalten sind. Demzufolge sind in den im Vorbericht angegebenen „fehlenden Daten" von 1703 Patientinnen und Patienten auch Daten von 146 Studienteilnehmenden enthalten, obwohl für diese Studien entsprechend der Tabelle 2 Vollpublikationen und damit vorhandene Daten vorliegen. Somit erscheint die Rechtfertigung der im Vorbericht verwendeten Bezeichnung als „fehlende Daten" schon aus semantischen Gesichtspunkten zumindest ungewöhnlich.

6. Fragen hat zudem die im Vorbericht getroffene Festlegung aufgeworfen, dass Studienergebnisse als „fehlend" klassifiziert werden, wenn 12 Monate nach deren geplanten oder in Studienregistern angegebenen Ende keine Publikation vorlag bzw. keine Ergebnisse zur Verfügung gestellt wurden. Diese Festlegung könnte, ungeachtet der Frage der Angemessenheit, dem Vorwurf der Willkür ausgesetzt sein, da eine tragfähige Begründung für diese Vorgehensweise nicht angegeben wird. Auch die Angemessenheit dieser Festlegung darf kritisch hinterfragt werden und ist umso weniger nachvollziehbar, als dass damit ein Maßstab angelegt wird, der die Realität in der wissenschaftlichen Fachwelt nicht ausreichend berücksichtigt. So wurde in einem Cochrane Review festgestellt, dass selbst Studien mit einem positiven Ergebnis erst nach vier bis fünf Jahren veröffentlicht werden, und Studien mit einem negativen Ergebnis noch länger benötigen.[2] Damit in Übereinstimmung berichten Goldacre und Kollegen in einer aktuellen Publikation ebenfalls, dass auch unter den aktuellen gesetzlichen Vorgaben einer Berichtspflicht im Bereich von Arzneimittelstudien innerhalb von 12 Monaten nach Studienabschluss lediglich für die Hälfte aller Studien Ergebnisse in der europäischen Studiendatenbank (EUCTR) berichtet wurden.

---

[2] Hopewell et al.. Time to publication for results of clinical trials. Cochrane Database Syst Rev 2007: MR000011

Man mag sich hier durchaus kürzere Zeiträume für die Zukunft wünschen, dies aber in dieser Stringenz auf die Vergangenheit auszurichten, erscheint nicht unbedingt zielführend. Die Tatsache, dass die Studie WOLLF mit einem angegebenen geplanten Studienende November 2016 in der Tabelle 2 im Vorbericht als „fehlende Daten" charakterisiert , jedoch dann noch während der Erstellung des Vorberichtes publiziert wurde, verdeutlicht exemplarisch, dass eine kritische Überprüfung dieser Herangehensweise angezeigt ist. Auch die im Vorbericht zur Studie WOLFF getroffene Feststellung in Kapitel 5, dass sich der Studienregistereintrag in der Frage des Studienabschlusses nach Vorberichtserstellung geändert hat bzw. ergänzt wurde, kann als ein weiterer Hinweis gedeutet werden, dass die auf Annahmen basierenden Berechnungen zum Anteil „fehlender Daten" angreifbar erscheinen. Im Vorbericht heißt es diesbezüglich: „*Wäre diese Information zum Zeitpunkt der Recherchen für den Vorbericht auch im Studienregister dokumentiert gewesen, wäre die WOLLF-Studie bei der Berechnung des Anteils fehlender Daten ggf. unberücksichtigt geblieben.*" Es hat somit ein wenig den Anschein, dass der Aktualisierung von Studienregistereinträgen hier eine größere Bedeutung beizumessen sei als der Umstand der tatsächlichen Publikation der Studie.

Bei weiterer Betrachtung stellt sich außerdem die Frage, inwieweit auch die als bekannt eingestuften Daten allesamt aus Studien stammen, die innerhalb von 12 Monaten nach ihrem jeweiligen Ende publiziert waren.

Die Schwierigkeit der Thematik der nicht-veröffentlichten Daten zeigt sich im Übrigen auch an dem Umstand, dass die aus Sicht des G-BA besonders bedeutsame DiaFu-Studie im IQWiG-Bericht Berücksichtigung findet, jedoch nicht in Form von veröffentlichten Daten zur Verfügung steht, sondern durch Übermittlung von „Dritten" an das IQWiG herangetragen wurde. Zudem liegt das Ende dieser Studie schon mehr als 36 Monate zurück, ohne dass sie offenbar publiziert wurde.

7. In einem weiteren Schritt wird im Vorbericht diese auf Annahmen basierende Anzahl „fehlender Daten" in ein Verhältnis zu der publizierten Zahl von Ergebnissen einzelner Studienteilnehmer gesetzt und Aussagen zum „Anteil fehlender Daten" getroffen. Dieser im Vorbericht erwähnte Anteil von 1703/4251 (40%) von als nicht-zugänglich bezeichneten Daten führt zu der Aussage auf Seite 17, dass „*eine Nutzenbewertung der VVS-Therapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung auf Basis der verfügbaren limitierten Daten ... potenziell hochgradig verzerrt und eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse unmöglich*" ist. Diese Einschätzung basiert auf der Festlegung, dass bei einem Anteil fehlender Daten von > 30% aufgrund des potenziellen Publikationsbias keine Aussage mehr zum Nutzen oder Schaden gemacht werden konnte. Dieser Grenzziehung fehlt es allerdings an einer nachvollziehbaren Erläuterung. Die diesbezüglich im Vorbericht angegebene Quelle[3] gibt hier eher eine Meinung ab und scheint weniger auf Daten basiert zu sein. Auch erfolgen die dort getroffenen Aussagen nur im Kontext von fehlenden individuellen Daten (Lost to Follow up). Weder im Cochrane-Handbuch[4] noch bei

[3] Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

[4] Internet http://handbook-5-1.cochrane.org/ (Part 2, Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies; Section 8.13.2 Assessing risk of bias from incomplete studies)

GRADE[5,6] noch in den aktuellen Bewertungskriterien der AWMF[7] findet sich diese klare Grenze zum Ausschluss von Studienergebnissen. Nach Cochrane- und GRADE-Kriterien werden Follow-Up-Verluste innerhalb einzelner RCT zwar kritisch diskutiert, deren Höhe jedoch lediglich als Orientierung für Verzerrungsanfälligkeit gewertet. Rigide Grenzsetzungen sind demnach nur arbiträr festgelegt und empirisch offenbar nicht ausreichend gestützt. Daher würde sich hier eine detailliertere methodische Begründung und Angabe entsprechender Referenzen für diese Vorgehensweise in der international einschlägigen Literatur anbieten. Auch dem Methodenpapier 5.0 des IQWiG sind derlei feste Grenzen im Übrigen nicht zu entnehmen. Zwar findet sich dort unter Kapitel 3.2.1 die Darstellung bestimmter Szenarien eines Publikations- bzw. Outcome Reporting Bias und ihr möglicher Einfluss auf das Fazit, eine Methodik für die Identifizierung der genauen Datenrate und die Festlegung für eine klare Grenze ist dort aber nicht zu entnehmen.

8. Ungeachtet dieser eher methodischen Überlegungen zu dem im Vorbericht zugrunde gelegten Grenzwertes von 30% für fehlende Daten, stellt sich aber auch die Frage, ob dieser Wert im vorliegenden Bericht tatsächlich überschritten wird. In den angeführten „fehlenden Daten" von 1703 Studienteilnehmenden sind auch die Daten von 460 Patientinnen und Patienten der Studie WOLLF enthalten, die ausweislich der Fußnote j in Tabelle 2 bereits noch während der Erstellung des Vorberichtes publiziert wurde. Demnach würde sich die Zahl „fehlender Daten" auf 1243/4251 reduzieren, welches einem Anteil von 29% entspricht und somit unterhalb von 30% liegt. Dieses wird auch im Abschnitt 5 des Vorberichtes so diskutiert. Allerdings wirft die an dieser Stelle angegebene veränderte Gesamtzahl (3791 statt 4251) weitere Fragen auf. Demnach scheint die Gesamtzahl hier rechnerisch um die Anzahl der Patienten der Studie von WOLLF gekürzt worden zu sein, was bedeuten würde, dass die WOLLF-Studie nun offenbar ganz aus der Betrachtung und damit Bewertung herausfallen soll.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige wichtige Hinweise für die Überprüfung und Überarbeitung des Vorberichtes geben konnten. Diese Stellungnahme ist als eine institutionelle Meinungsäußerung aufzufassen, an der verschiedene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der DKG beteiligt waren. Wir behalten uns daher vor, im Falle einer mündlichen Anhörung eine Vertretung unserer Organisation dorthin zu entsenden, die nicht zwingend in Person der Unterzeichner erfolgt.

---

[5] Guyatt, Gordon H. et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). Journal of Clinical Epidemiology 2011; 64(4): 407–415.

[6] Internetresource: http://help.magicapp.org/knowledgebase/articles/294932-how-to-rate-risk-of-bias-in-randomized-controlled

7 Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. „Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung". 1. Auflage 2017. https://www.cochrane.de/de/review-bewertung-manual

Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer

In Vertretung

[redacted]

Dr. Michael Brenske
Geschäftsführer
Dezernat VI - Medizin II

Im Auftrag

[redacted]

Angela Gäbler-Rohrig
Referentin
Dezernat VI - Medizin II

A.1.5 – KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity

Autoren:

- Merkel, Michael
- Rößler, Sabine
- Seelandt, Christian

KCI Medizinprodukte GmbH Hagenauer Straße 47 65203 Wiesbaden

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Stellungnahme von KCI zum Vorbericht Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung N17-01A

Sehr geehrter Herr Professor Dr. Windeler,
zum Vorbericht Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung nehmen wir wie folgt Stellung:

I. Allgemeiner Teil

Der Vorbericht enthält deutliche Kritik an KCI und unabhängigen Wissenschaftlern. Wir bedauern, dass wir dem IQWiG nicht alle gewünschten Informationen frist- und formgerecht liefern konnten. Wir weisen aber entschieden die Unterstellung zurück, KCI habe bewusst Studienergebnisse zurückgehalten.

Vielmehr handelt es sich um **das am längsten andauernde Bewertungsverfahren im deutschen Gesundheitssystem**. Es wurden Studienberichte angefordert, die bis nahezu 20 Jahre zurückgehen und diese konnten aufgrund von inzwischen inkompatibler Software, lediglich vorliegenden Rohdaten oder teilweise papierbasierter Dokumentation nicht fristgerecht gefunden, aufbereitet und übersendet werden. Dies betrifft eine Zeit, in der die Standards evidenzbasierter Medizin noch nicht so klar definiert und umgesetzt waren, wie dies heute der Fall ist. Die Schlussfolgerung, hier läge eine unzureichende Kooperation vor, ist unzulässig und beinhaltet eine **nicht mit Evidenz unterlegte Wertung**.

KCI erkennt an, dass es vor 2008 Studien gab, die ohne klinischen Studienbericht oder ohne Register-Eintrag beendet wurden. Zugleich sind Daten aus der frühen Zeit der Studien auch für KCI teilweise nicht oder nur schwer zugänglich. Dies alles **entspricht nicht den heutigen Standards** und würde von KCI heute nicht mehr unterstützt. Zwischenzeitlich hat KCI neue Standards hinsichtlich der operativen Abläufe implementiert.

KCI hat auch nach Ablauf der Frist zur Lieferung von Informationen an das IQWiG weiter daran gearbeitet, fehlende Informationen zu recherchieren und aufzubereiten. Dies ist uns in erheblichem Umfang gelungen. Mit den nun nachgelieferten Informationen **kann bei den KCI-gesponserten Studien der Anteil fehlender Patientendaten von über 50% laut**

IQWiG-Vorbericht auf unter 10% gesenkt werden. Damit kann eine Meta-Analyse der Studien durchgeführt werden.

Weiterhin tragen wir mit dieser Stellungnahme zur Aufklärung der **Prüfer-initiierten Studien**, bei denen KCI nicht Sponsor ist, in einem Umfang bei, die es **ebenfalls ermöglichen, eine Meta-Analyse durchzuführen**. Wir weisen darauf hin, dass das IQWiG diese Informationen leicht selbst hätte recherchieren können, wie wir in II. j im Detail darlegen.

Zudem bleibt KCI der Evidenzgenerierung verpflichtet, um Sicherheit und Nutzen der VVS-Therapie im Interesse von Patienten mit akuten und chronischen Wunden nachzuweisen. KCI hat im laufenden Jahrzehnt – beginnend 2011 – **in zwei große unabhängig durchgeführt RCTs im deutschen und europäischen Versorgungskontext investiert**, namentlich DiaFu (ca. 75 Prozent der Kosten finanziert) und SAWHI (vollständig finanziert).

Bei **DiaFu** lag unabhängig von der Finanzierung die **Verantwortung beim AOK-Bundesverband und dem vdek**, so dass gerade hier jegliche Unterstellung, dass Wissenschaftler anhand ökonomischer Interessen arbeiten, ausgeschlossen werden kann. **SAWHI ist eine erfolgreich beendete Prüfer-initiierte Studie**. Sie wurde zeitgleich mit dem vom G-BA angestoßenen Modellvorhaben zu Bauchwunden (ISAW), das aufgrund von Rekrutierungsproblemen gescheitert war, begonnen. KCI hat mit der Finanzierung eine herausragende Verantwortung für die Evidenzgenerierung für besonders schwer kranke Patientinnen und Patienten übernommen. Die Ergebnisse von SAWHI werden derzeit ausgewertet und im Laufe des Jahres 2019 veröffentlicht.

Der DiaFu-Studie, aber auch der in der Auswertung befindlichen SAHWI-Studie, kommt eine besondere Bedeutung für die Bewertung der Methode im Blick auf die Leistungserbringung in Deutschland zu. Denn die Aussagekraft von internationalen RCTs im Blick auf die **Übertragbarkeit auf den jeweiligen Versorgungskontext** ist in der Diskussion *(vgl. etwa Siebert, Entscheidungsanalytische Modelle zur Sicherung der Übertragbarkeit internationaler Evidenz von HTA auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems, DIMDI ISSN: 1864-9645).* Unter anderem können Versorgungsstandards hinsichtlich der Standardtherapie, die Qualifizierung von Verordnern und Anwendern der VVS-Therapie, die Schnittstelle der Sektoren und die Aufgabenverteilung zwischen ärztlichem Personal und Pflegepersonal Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis haben.

In dieser Stellungnahme legen wir schließlich dar, dass **in vier Studien**, zu denen wir Informationen nachgeliefert haben – namentlich VAC 2001-01, VAC 2001-02, VAC 2002-09 und VAC 2002-10 – die **Anwendung der VVS-Therapie fehlerhaft** war und weder der aktuellen medizinischen Vorgehensweise noch der deutschen Versorgungsrealität entspricht.

Diesen Studien ist gemeinsam, dass die VVS-Therapie im Behandlungsarm jeweils bis zum Wundverschluss eingesetzt wurde. Ein **Vorgehen, das die Nutzung der VVS-Therapie bis zum Wundverschluss vorsieht, kann jedoch nicht als State of the Art betrachtet werden**.

Vielmehr ist die VVS-Therapie nur anzuwenden, bis ausreichend Granulationsgewebe vorhanden ist, damit das Wundbett optimal für weitere Maßnahmen vorbereitet ist.
Dies bestätigte bereits der **G-BA** in dem Dokument *Zusammenfassende Dokumentation des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses* zur Vakuumversiegelungstherapie vom 15.08.2008, ebenso die S3-Leitlinie und die Versorgungsrealität in deutschen Krankenhäusern.

In Deutschland wird die VVS-Therapie bei der weit überwiegenden Zahl der Patienten heute nur bis zu 14 Tagen angewendet, während in den genannten Studien der Median der Behandlungstage zwischen 36 und 85 Tagen beträgt. Somit wurde eine beträchtliche Anzahl an Patienten deutlich zu lange mit der VVS-Therapie behandelt, was für den finalen Verschluss einer Wunde letztendlich sogar kontraproduktiv sein kann.

Bei Studie VAC 2002-10 kommt hinzu, dass verschiedene Studienzentren **die VVS-Therapie offlabel einsetzten**, indem sie VAC Granufoam direkt an freiliegenden Organen bei offenen Faszien angewendet hatten.

Aufgrund fehlerhafter Anwendung der VVS-Therapie in den Studien VAC 2001-01, VAC 2001-02, VAC 2002-09 und VAC 2002-10 sind diese Studien **untauglich zum Einschluss in eine Meta-Analyse** zur Ermittlung der Wirksamkeit der VVS-Therapie. Sie entsprechen weder der aktuellen medizinischen Vorgehensweise noch der deutschen Versorgungsrealität.
Im Folgenden möchten wir auf einzelne Teile des Vorberichts im Detail eingehen.

II. Detaillierte Stellungnahme zum vorliegenden Vorbericht

a) Fazit, Seite iv:

„Der Hersteller KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity hat trotz einer schriftlichen Vereinbarung für einen erheblichen Teil der Patientinnen und Patienten der von ihm gesponserten Studien keine verwertbaren Daten zur Verfügung gestellt."

KCI: Die vom IQWiG gesetzte Frist erlaubte es nicht, die erforderlichen Dokumente in der geforderten Form und Frist einzureichen. Teilweise liegen diese Studien bis zu 20 Jahre zurück und diese konnten aufgrund von inzwischen inkompatibler Software, lediglich vorliegenden Rohdaten oder teilweise papierbasierter Dokumentation nicht fristgerecht gefunden, aufbereitet und übersendet werden. Wir haben Zeit und Ressourcen investiert, um auch nach der Frist alte Studiendaten zu lokalisieren und zusätzliche Analysen zu abgebrochenen Studien durchzuführen, um eine unverzerrte Bewertung durch das IQWiG mit voller Transparenz zu ermöglichen.

b) 4.2 KCI-gesponserte Studien, Seite 6:

„Aufgrund der unzureichenden Kooperation von KCI lagen für einen erheblichen Teil der Patientinnen und Patienten keine verwertbaren Daten vor (siehe Tabelle 1)."

KCI: Richtig ist, dass wir die Informationen bis jetzt teilweise nicht, verspätet oder nicht in der erwünschten Form beibringen konnten. Die Schlussfolgerung, hier läge eine unzureichende Kooperation vor, ist dagegen unzulässig und beinhaltet eine nicht mit Evidenz unterlegte Wertung. Auf die Gründe, einschließlich der lange zurückliegenden Studien und der organisatorischen Fehler von KCI in der Vergangenheit, sind wir im allgemeinen Teil unserer Stellungnahme bereits eingegangen.

Manche der Fehler hätte man vor Veröffentlichung des Vorberichts durch direktere Kommunikation beseitigen können. So wurde uns in einem Schreiben mit Datum vom 20. August 2018 mitgeteilt, dass am 1. August 2018 nachgelieferte Studien wegen eines Formfehlers nicht berücksichtigt werden konnten. Für künftige Verfahren regen wir an, mit den Unternehmen zeitnah zu telefonieren bzw. eine E-Mail zu schicken, um solch reine Formfehler noch rechtzeitig beheben zu können.

c) 4.2 KCI-gesponserte Studien, Seite 7:

„Eine Berücksichtigung der lediglich selektiv zur Verfügung gestellten Daten würde zu potenziell hochgradig verzerrten Ergebnissen führen und ist damit keine valide Grundlage für eine Nutzenbewertung."

KCI: Es erfolgte keine Selektion. Alle uns im Zeitrahmen, den das IQWiG vorgegeben hat, zugänglichen und zugänglich gemachten Daten wurden übermittelt.
Nicht schlüssig ist, dass das IQWiG zwar – abweichend vom Berichtsplan – das Projekt in N17-01A (offene Wunden) und N17-01B (geschlossene Inzisionen) differenziert, aber dann den Publikations-Bias nicht getrennt auswertet. Dabei ist die Differenzierung vom Behandlungsziel her medizinisch nachvollziehbar. Die Datenlage für N17-01B ist aufgrund der tendenziell jüngeren Studien weitaus besser und sollte auswertbar sein.

d) Tabelle 1, Seite 8f

Zu den aufgeführten Studien nehmen wir wie folgt Stellung:

AHS.2011.Prevena.Heine.03: Alle angefragten Daten wurden fristgerecht übermittelt. Eine Vollpublikation wurde veröffentlicht:
Closed-Incision Negative-Pressure Therapy in Obese Patients Undergoing Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. Gunatilake RP, Swamy GK, Brancazio LR et al. American Journal of Perinatology Reports 2017;7.

AHS.Customizable.01: Diese Studie wurde vom IQWiG als „laufend" gelistet. KCI hat den Studienbericht unaufgefordert und zeitnah am 22.08.2018 übermittelt.

Die Studie wurde im Juli 2017 nach einer Zwischenanalyse mit 70 Patienten beendet. Diese zeigte keinen statistischen Unterschied der postoperativen Infektionsrate (Inzidenz der postoperativen Infektionen generell zu gering). Die Ergebnisse wurden am 11.07.2018 dem Studienregister gemeldet.

The Management of Closed Surgical Incisions Resulting From Incisional Hernia Repair and/or Functional Panniculectomy Using the Prevena™ Customizable™ Dressing. University of Pittsburgh Medical Center.

AHS.2012.Prevena.Cooper.01: Alle angefragten Daten wurden fristgerecht übermittelt.
Die Studie wurde nach 63 von 88 geplanten Patienten beendet. Die Rekrutierung erwies sich als zu schleppend. In den vorliegenden Studiendaten ist keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen erkennbar.

The Use of the Prevena Incision Management System (PIMS) on Closed Incisions in Renal Transplant Subjects (PIMS). Georgetown University Hospital.

Greer 1999: Aufgrund intensiver Recherche und erneuter Rückfragen beim Autor der Studie konnte inzwischen geklärt werden: Die Studie wurde nach 16 von geplanten 80 Patienten aufgrund schleppender Rekrutierung beendet. Zudem wurde eine Multicenter-Folgestudie (VAC 2001-01) zu dieser Zeit bereits geplant. Das Protokoll von Greer 1999 wurde am 14.12.2017 übermittelt. Es ist weder ein Studienreport noch eine Analyse verfügbar. Es wurden Rohdaten von 10 Patienten lokalisiert, die auf dem IQWIG zeitgleich mit der Stellungnahme übermittelt werden.

A controlled Study Comparing the Effeciveness of Subatmosperic Pressure Dressing to Normal Saline Wet-To-Moist Dressing on Pressure Ulcers. Greer SE, Longaker MT, Margiotta M. Preliminary results from a multicenter, randomized, controlled study of the use of subatmospheric pressure dressing for pressure ulcer healing. Wound Repair Regen. 1999; 7: Abstract A255.

HJ23-C.1-N-12: Die Studie wurde ohne Patienteneinschluss abgebrochen. KCI war nicht Sponsor, KCI hatte sich lediglich verpflichtet, die Geräte bereitzustellen. Leider dauerte die Recherche in Zusammenarbeit mit dem Studienzentrum zu lange. Daher möchten wir uns für die im Januar 2018 irrtümlich überlieferten Informationen und die späte Richtigstellung im August 2018 entschuldigen. Die Studie müsste aus Tabelle 1 entfernt werden.

Negative pressure therapy in large incisional hernia surgery. Universitätsklinikum Joan XXIII de Tarragona, Spanien.

KCI.2013.Prevena.01: Alle angefragten Daten wurden fristgerecht übermittelt.
Die Studie wurde nach der Interimsanalyse von 342 von 520 Patienten beendet. Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen aufgrund niedriger Inzidenz postoperativer Wundheilungsstörungen beobachtet werden. Ergebnisse wurden am 4.12.2017 an clinicaltrials.gov übermittelt, die Freigabe steht noch aus. Die Studie zeigte einen positiven Trend bei Patienten mit einem BMI>35. KCI entschloss sich daraufhin, eine große kanadische Studie zu unterstützen um diese Wissenslücken zu schließen (NCT03402945).

The Use of Prevena™ on Clean Closed Sternal Midline Incisions in Subjects at High Risk for Surgical Site Occurrences. KCI.2013. Multizentrische Studie in Deutschland, Österreich und den Niederlanden, KCI Europe.

VAC TRIAL: Die Daten und geforderten Informationen konnten nicht bis zur gesetzten Frist übermittelt werden. Die weitere Recherche im Laufe des Jahres ergab, dass es sich um eine kollaborative Studie handelt. 9 von 40 geplanten Patienten wurden 2004/2005 eingeschlossen. Das Studienzentrum erklärte, dass bisher keine Analyse der Daten durchgeführt wurde. Dies wurde am 24.08.2018 dem IQWIG mitgeteilt. Die Informationen wurden vom australischen Studienzentrum am 23.08.2018 im „Australian New Zealand Clinical Trials Registry" aktualisiert.

Randomised Controlled trial of the efficacy and cost-effectiveness of the Vacuum-assisted closure therapy (VAC) system as an alternative to standard arterial ulcer management in a hospital-at-home setting. Elizabeth Krankenhaus, Australien.

VAC 2001-00: Die angefragten Daten wurden nicht fristgerecht übermittelt. Es liegen uns keine Daten vor, dass KCI der Sponsor ist. Nach erneuten umfangreichen Suchläufen in Datenbanken haben wir nun eine Zwischenanalyse mit einem nicht-einschlägigen Dateinamen gefunden. Diese legt nahe, dass die Studie nach 23 eingeschlossenen Patienten abgebrochen wurde. Diese Informationen werden dem IQWiG zeitgleich mit der Stellungnahme übermittelt.

Molnar JA, Heimbach DM, Tredgett EE, Mozingo DW. Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Trial Applying Subatmospheric Pressure to Acute Hand Burns: An Interim Report. Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.

VAC 2001-01: Die Studie wurde nach 263 von 330 Patienten aufgrund einer hohen Dropout-Rate von 74,2% beendet. Zudem scheinen viele Patienten mit Dekubitus ohne jegliches Debridement zur Entfernung von nekrotischem Gewebe vor Einsatz der VVS-Therapie behandelt worden zu sein. Dies entspricht nicht heutigen Behandlungsstandards und würde sich negativ auf die Wirksamkeit des VVS-Therapie auswirken. Der Studienreport wurde im Dezember 2017 übermittelt, jedoch beinhaltete dieser keine Wirksamkeitsanalyse. Eine zusätzliche Wirksamkeitsanalyse, die dieses Jahr durchgeführt wurde, ist am 01.08.2018 – irrtümlich als vertraulich - dem IQWiG übermittelt worden. Wir übersenden die Information im Anhang nun ohne Vertraulichkeitshinweis.

Niezgoda JA. A Comparison of Vacuum Assisted Closure Therapy to Moist Wound Care in the Treatment of Pressure Ulcers: Preliminary Results of a Multicenter Trial. Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13July); 2004.

VAC 2001-02:
Die Studie wurde nach 208 von zuletzt 258 geplanten Patienten beendet. Die Studienpopulation wurde mehrmals nach oben korrigiert, um die hohe Dropout-Rate auszugleichen (48,8%). Das Studiendesign erlaubte das Standardvorgehen einer

Kompressionstherapie, jedoch erhielt eine große Zahl von Patienten keine oder unzureichende Kompressionstherapie obwohl dies heutzutage eine Standardempfehlung für venöse Ulzera und notwendig für jede erfolgreiche Wundbehandlung ist. Eine fehlende Kompressionstherapie wirkt sich negativ auf die Wirksamkeit der VVS-Therapie aus. Es sollte zudem angemerkt werden, dass nur 14,6% der Patienten mit VVS-Therapie die Studie tatsächlich abgeschlossen haben. Eine zusätzliche Wirksamkeitsanalyse, die dieses Jahr durchgeführt wurde, ist am 01.08.2018 – irrtümlich als vertraulich - dem IQWIG übermittelt worden. Wir übersenden die Information im Anhang nun ohne Vertraulichkeitshinweis.

A Randomized, Controlled Multicenter Trial of Vacuum Assisted Closure Therapy™ in the Treatment and Blinded Evaluation of Venous Stasis Ulcers.

VAC 2001-03: Diese Studie wurde fälschlicherweise als Doublette mit 2001-02 gemeldet. Tatsächlich handelt es sich um eine eigenständige Studie mit 12 randomisierten Patienten, die 2003 beendet wurde. Der Autor hat keine weiteren Informationen. Es liegen nur nicht-verifizierte Rohdaten zum Endpunkt „% STSG take“ für 10 Patienten vor. Die Daten werden dem IQWIG zeitgleich mit der Stellungnahme übermittelt.

Lantis JC, Gendics C. VAC therapy appears to facilitate STSG take when applied to venous leg ulcers (Abstract). Presented at the 2nd World Union of Wound Healing Societies Meeting 2004 (July 8-13), Paris, France. 2004

VAC 2001-08: Alle angefragten Daten wurden fristgerecht übermittelt und sind zudem auf clinicaltrials.gov einsehbar.

Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure With Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. Blume, P.A., Walters, J., Payne, W. et al., Diabetes Care 2008; 31:4, 631–636.

VAC 2002-09: Die Studie wurde 2005 mit 54 von 140 randomisierten Patienten beendet. Zu diesem Zeitpunkt hatten nur 40,7%der Patienten die Visite Tag 84 (Messung primärer Endpunkt) abgeschlossen. Lediglich 53,7% haben die Studie beendet (6 Monate Follow-up). Ein Grund für den Abbruch der Studie war, dass mehrere Studienzentren nicht mehr bereit waren ihre Patienten in die Kontrollgruppe zu randomisieren (siehe auch untenstehender Anhang). Der Studienreport mit Sicherheitsendpunkten wurde im Dezember 2017 übermittelt. Eine zusätzliche Wirksamkeitsanalyse, die dieses Jahr durchgeführt wurde, ist am 01.08.2018 – irrtümlich als vertraulich - dem IQWIG übermittelt worden. Wir übersenden die Information im Anhang nun ohne Vertraulichkeitshinweis.

Bayer L, Orgill DP. Has the wound VAC become the standard of care for the sternal wounds? Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.

VAC 2002-10: Die Studie wurde nach 134 von geplanten 140 Patienten aufgrund der hohen Dropout-Rate von 38,3% beendet. Nur 52,9% der Patienten mit VVS-Therapie schlossen die Studie tatsächlich ab. Ein weiterer Faktor für die Beendigung der Studie ist, dass

verschiedene Studienzentren die VVS-Therapie offlabel einsetzten, indem sie VAC Granufoam direkt an freiliegenden Organen bei offenen Faszien angewendet hatten. KCI weist auf seiner Website ausdrücklich darauf hin, dass V.A.C. Dressings nicht direkt auf freiliegende Strukturen (z. B. Sehnen, Bänder, Blutgefäße, Anastomosestellen, Organe und/oder Nerven) aufgelegt werden sollten.

KCI unterstützt derzeit die Studie *„Treatment of Subcutaneous Abdominal Wound Healing Impairment after surgery with fascial dehiscence by Vacuum Assisted Closure versus standard conventional wound therapy" (SAWHI),* bei der ein Ausschlusskriterium die offene Faszie ist.

Im Dezember 2017 wurde ein Studienreport, der jedoch keine Wirksamkeitsanalyse enthielt, dem IQWIG übermittelt. Eine zusätzliche Wirksamkeitsanalyse, die dieses Jahr durchgeführt wurde, ist am 01.08.2018 – irrtümlich als vertraulich - dem IQWIG übermittelt worden. Wir übersenden die Information im Anhang nun ohne Vertraulichkeitshinweis.

Orgill DP, Bayer L. Preliminary results indicate VAC therapy facilitates faster closure of open abdominal wounds. Paris, France: Second World Union of Wound Healing Societies Meeting (08-13 July); 2004.

VAC 2006-19:
Das Studienprotokoll wurde fristgerecht übermittelt, ein klinischer Studienbericht liegt nicht vor. Die Studie wurde nach 19 von 300 geplanten Patienten beendet. Es liegen nur nicht-verifizierte Rohdaten über diese 19 Patienten vor. Anhand dieser wurde ersichtlich, dass keiner der Patienten die Studie beendet hat. Wundverschlüsse ereigneten sich an Tag 56 und Tag 51, nur ein Patient hat Tag 84 erreicht:

Behandlungsarm	Wundverschluss	Kein Wundverschluss
VVS-Therapie	2 (20%)	8 (80%)
Standardwundversorgung	0 (0%)	9 (100%)

A Study Comparing V.A.C. Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) to Moist Wound Therapy (MWT) in the Treatment of Diabetic Foot Amputation Wounds, Multizentrische Studie in den USA.

e) Tabelle 16, Hinzufügen weiterer Studien:
Weitere Prüfer-initiierte Studien, die von KCI unterstützt werden, wurden für die intendierte primäre Wundheilung angemeldet:

Dr. Overcash, Dr. Iqbal, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03269968

Dr. Nam, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03321799

Dr. Street, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03632005

Dr. Kim, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03250442

Dr. Bauer, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661814

Dr. Mertz, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03402945

Dr. Parra Davila, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953769

Bei 2 Studien, die in der Tabelle 16 als unabhängig angegeben sind, handelt es sich um Prüfer-initiierte Studien, die durch uns unterstützt wurden:

VACCS, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02390401

IRB00109564, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03021668

f) Tabelle 2, Seite 11ff, Wolff Studie ISRCTN33756652

Wir weisen darauf hin, dass unsere diesjährigen Recherchen ergeben haben, dass diese Studie von KCI mit Geräten unterstützt wurde.

g) 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses, Seite 19

„Es musste festgestellt werden, dass KCI dem IQWiG trotz einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen auch nach mehrfacher Aufforderung weder eine vollständige Übersicht noch vollständige Unterlagen zu allen publizierten und nicht publizierten RCTs zur VVS-Therapie von Wunden zur Verfügung gestellt hat. Tabelle 1 beschreibt den KCI-Studienpool, der mithilfe der verschiedenen Rechercheschritte ermittelt wurde. Die Übersicht macht deutlich, dass für mindestens 50% (842 / 1681) der in die KCI-gesponserten Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine verwertbaren Daten vorliegen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass noch mehr Daten nicht übermittelt wurden."

KCI: Wir verweisen auf unsere Antworten in II. a) bis d) und die ergänzenden Zulieferungen. Nach unserer Berechnung reduziert sich damit die Zahl der Patientinnen und Patienten, zu denen keine Daten vorliegen, um 659 auf 183 – dies entspricht einem Anteil von unter 10% statt der über 50%, die im IQWiG-Vorbericht genannt werden

h) 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses, (VAC 2001-01, VAC 2001-02, VAC 2002-09 und VAC 2002-10), Seite 19

„Besonders auffällig waren 4 Studien (VAC 2001-01, VAC 2001-02, VAC 2002-09 und VAC 2002-10), für die trotz oft fast vollständiger Rekrutierung (von insgesamt 659 Patientinnen und

Patienten) die Ergebnisse zu den geplanten Endpunkten zurückgehalten wurden. Im jeweiligen „Final Status Report“ finden sich teilweise Begründungen für den Studienabbruch (viele Therapieabbrüche, unerwartet niedrige Wundheilungsraten, Vergleichsintervention nicht mehr zeitgemäß etc.). Anhand dieser Begründungen und der wenigen dargestellten Informationen zum Studienverlauf lässt sich erkennen, dass diese Studien insgesamt keine positiven Ergebnisse zum Nutzen der VVS-Therapie erbracht hätten.“

KCI: Wir verweisen auf unsere Antworten in II. a) bis d) und die ergänzenden Zulieferungen. Wir erlauben uns an dieser Stelle die Aussage, dass Studiendaten entweder auswertbar sind oder nicht. Es ist im Rahmen evidenzbasierter Medizin nicht zulässig, Studiendaten selektiv auszuwerten. Es ist zudem nicht schlüssig, wie man aus einer hohen Zahl von Therapieabbrüchen darauf schließen kann, dass die Studien keine positiven Ergebnisse gebracht hätten. Mit der gleichen Begründung könnte man sagen, dass sie keine negativen Ergebnisse gebracht hätten – was in Bezug auf das §137c SGB V Verfahren die relevante Fragestellung ist. Angesichts des üblichen Vorgehens des IQWiG, Endpunkte, für die Daten von weniger als 70% der Patientenpopulation vorliegen, nicht bei der Bewertung zu berücksichtigen, überraschen die oben zitierten Ausführungen des IQWiG noch mehr. Sollte das IQWiG eine Weiterentwicklung dieser Vorgehensweise erwägen, so würden wir dies möglicherweise begrüßen, betrachten jedoch in jedem Fall Transparenz als unabdingbar.

i) **5 Einordnung des Arbeitsergebnisses, Seite 20:**

„Die von KCI selektiv zur Verfügung gestellten Daten wurden daher im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgewertet“.

KCI: Wir verweisen auf unsere Antworten in II. a) bis d) sowie g) und die ergänzenden Zulieferungen.

j) DiaFoVAC, STOMAVAC, 15-2133, Seite 20:

„…überfällig (DiaFoVAC [114], STOMAVAC [115], 15-2133 [117] …“

Bei den im Zitat als „überfällig“ bezeichneten unabhängigen Studien hat KCI aktiv an der Faktenfindung mitgewirkt.

Nach einer Unklarheit, ob es sich bei DiaFo um eine Verwechslung mit DiaFu handelt, hat KCI durch ein einziges Telefonat mit dem zuständigen Prüfzentrum (IFOM in Köln) bereits im Jahr 2017 klären können, dass es sich tatsächlich um eine weitere Studie handelt, bei der aber vor Rekrutierungsstart die Rekrutierung zurückgezogen wurde. Das IFOM hat den Eintrag im Deutschen Register Klinischer Studien laut Änderungshistorie bereits am 18.8.2017 korrigiert.

Die entsprechende kooperative Nachfrage durch KCI konnte somit durch einen einzigen Anruf den Anteil fehlender Daten von eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in den zur Rede stehenden unabhängigen Studien von 1391 auf 1091 senken. Wir empfehlen daher dem IQWiG, vor dem Hintergrund dieses Beispiels sowohl die Kommunikationsprozesse als auch den zeitnah vor Abschluss eines Vorberichts vorzunehmenden finalen Faktenabgleich mit dem Studienregister zu überprüfen.

Im Fall STOMAVAC wurde uns nach einem Telefonat mit dem Prüfzentrum (Darmzentrum, Bundeswehrkrankenhaus, Ulm) im August 2018, mitgeteilt, dass der Autor nicht mehr im Zentrum arbeitet und daher nicht mehr über die eingetragene Email-Adresse erreichbar sei. Das Prüfzentrum sei aber gern bereit, an der Aufklärung der offenen Fragen mitzuwirken.

Schließlich weisen wir darauf hin, dass es einen Rechenfehler in der Berechnung des Studienbias gibt. Das IQWiG weist auf in Tabelle 17 (Seite 71 ff des Vorberichts) darauf hin, dass KCI informiert hat, dass die Prüfer-initiierte Studie 15-2133 ohne Einschreibung von Patienten zurückgezogen wurde. Dies bestätigt die Eintragung in das Studienregister im Januar 2018. Damit ist die Studie mit n=0 zu berücksichtigen.

k) Fazit, Seite: 22:

> „Der Hersteller KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity hat trotz einer schriftlichen Vereinbarung für einen erheblichen Teil der Patientinnen und Patienten der von ihm gesponserten Studien keine verwertbaren Daten zur Verfügung gestellt."

KCI: Wir verweisen auf unsere Antworten in II. a) bis d) sowie g) und die ergänzenden Zulieferungen.

l) Wundtypen, Bereitstellung von Daten, Seite 27:

> „Da für den Hersteller KCI übergeordnet ein relevanter Anteil fehlender Daten von mindestens 50 % ermittelt wurde, wurde auf eine Darstellung der selektiv bereitgestellten Informationen zu Ergebnissen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte komplett verzichtet."

KCI: Wir verweisen auf unsere Antworten in II. a) bis d) sowie g) und die ergänzenden Zulieferungen.

m) Seite 50 komplett:

KCI: Wir verweisen auf unsere Antworten in II. a) bis d) sowie g) und die ergänzenden Zulieferungen.

n) Tabelle 18, Seite 78, DiaFu

KCI: DiaFu war sowohl stationär als auch ambulant angelegt, die Patienten konnten zwischen den Versorgungssektoren wechseln.

III. Ungeeignete Studien

Wir möchten im Hinblick auf die von uns nachgelieferten Studien auf ein Defizit einiger dieser Studien hinweisen, da die Anwendung der VVS-Therapie fehlerhaft war und weder der aktuellen medizinischen Vorgehensweise noch der deutschen Versorgungsrealität entspricht. Somit können diese Studien nicht für eine Meta-Analyse zur Effektivität der VVS-Therapie herangezogen werden.

Es geht dabei im Besonderen um die Studien VAC 2001-01, VAC 2001-02, VAC 2002-09 und VAC 2002-10. Diesen Studien ist gemeinsam, dass die VVS-Therapie im Behandlungsarm jeweils bis zum Wundverschluss eingesetzt wurde. Die Dauer des VVS-Therapie Einsatz war dementsprechend lang: Sie lag im Mittel bei 70,5 Tagen (VAC 2001-01), 57,6 Tagen (VAC 2001-02), 43,4 Tagen (VAC 2002-09) sowie 41,4 Tagen (VAC 2002-10). Im Median zeigten sich folgende Werte: 85 Tage (VAC 2001-01), 43 Tage (VAC 2001-02), 43 Tage (VAC 2002-09) und 36 Tage (VAC 2002-10). Nähere Informationen entnehmen Sie bitte dem Anhang.
Bei genauerer Analyse der verfügbaren Daten dieser Studien fiel auf, dass zwischen 23,2% und 55,8% der Patienten bereits bei Therapiebeginn 76% bis 100% Granulationsgewebe aufwiesen. Der mediane Zeitraum bis zum Erreichen von 76% bis 100% Granulationsgewebe lag bei maximal 20 Tagen. Somit wurde eine beträchtliche Anzahl an Patienten deutlich zu lange mit der VVS-Therapie behandelt, was für den finalen Verschluss einer Wunde letztendlich sogar kontraproduktiv sein kann.

Nach heutigem Verständnis besteht der Hauptnutzen der VVS-Therapie darin, das Volumen einer Wunde durch mechanisches Zusammenziehen der Wundränder zu reduzieren sowie die Bildung von Granulationsgewebe anzuregen. Letzteres erlaubt es, die Wunde schneller mit Granulationsgewebe aufzufüllen.

Zu diesem Zeitpunkt muss die VVS-Therapie beendet und das Behandlungsregime gewechselt werden. Das können chirurgische Eingriffe wie eine Spalthautransplantation oder eine feuchte, nicht adhäsive Wundauflage sein, die die Epithelisierung von den Wundrändern her ermöglicht. Bei Fortführen der VVS-Therapie zu diesem Zeitpunkt wirkt der Wundfüller im Kontakt mit dem Wundbett dagegen als Barriere zum endgültigen Wundverschluss.

Ein Vorgehen, das die Nutzung der VVS-Therapie bis zum Wundverschluss und somit auf solch langen Nutzungsdauern basiert, kann jedoch nicht als State of the Art betrachtet werden. Vielmehr ist die VVS-Therapie nur anzuwenden, bis ausreichend Granulationsgewebe vorhanden ist, damit das Wundbett optimal für weitere Maßnahmen vorbereitet ist.
Dies bestätigte bereits der **G-BA** in dem Dokument *Zusammenfassende Dokumentation des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses* zur Vakuumversiegelungstherapie vom 15.08.2008: *„Sind Wundgrund und Wundränder ausreichend mit Granulationsgewebe überzogen, wird die Vakuumversiegelung beendet und es erfolgt der definitive Wundverschluss mittels Haut-Transplantaten bzw. anderen plastisch-*

chirurgischen Eingriffen. Bei kleineren Defektstellen kann u. U. die weitere Epithelisierung, die von den Wundrändern her erfolgt, abgewartet werden." (1)

Auch die derzeit ungültige **S3-Leitlinie** zur *Lokaltherapie chronischer Wunden* fordert nicht, dass die VVS-Therapie bis zum Wundverschluss eingesetzt wird, sondern empfiehlt vielmehr mit der Empfehlung E33 auf Seite 51: *„Zur versorgungsbedingten Ausfüllung und prozentualen Reduktion der Wundtiefe bzw. des Wundvolumens kann die Vakuumversiegelung erwogen werden." [Empfehlungsgrad 0]* mit einer Zustimmungsrate von 13 von 13 (2).

Eine Nutzung nur bis zur optimalen Vorbereitung der Wunde für die weitere Behandlung wird auch durch einen Blick auf den **Versorgungsalltag** in Deutschland bestätigt. Aus den Qualitätsdaten der Krankenhäuser geht folgendes hervor: In 29,4 % der Fälle wird die VVS-Therapie lediglich für bis zu 7 Tage genutzt, in 25,7% der Fälle für 8 bis 14 Tage. In weiteren 13,1% kommt die VVS-Therapie für 2-3 Wochen zum Einsatz, während sie in nur 15,5% der Fälle länger als drei Wochen zu Anwendung kommt (3). Diese Zeiträume liegen deutlich niedriger als die in den oben genannten Studien ermittelten Zeiträumen.

<u>In den Studien DIAFU und SAWHI wird die VVS-Therapie nach erfolgreicher Vorbereitung des Wundbetts dagegen vor Wundverschluss beendet.</u>

Die auf neuestem Kenntnisstand geplanten Studien DiaFu und SAWHI tragen dem oben erläuterten Umstand Rechnung. Aus dem Protokoll zur DiaFu-Studie geht klar hervor, dass die VVS nicht bis zum Wundverschluss auf der Wunde angewendet werden soll:" *NPWT as interim therapy should be discontinued once the condition of a wound is suitable for closing, either spontaneously or surgically" (4).* Der VVS-Therapie kann nach erreichter optimaler Vorbereitung des Wundbettes für weiterführende Therapiemaßnahmen eine konventionelle Wundtherapie mit feuchten Wundauflagen folgen oder chirurgisch oder plastische-chirurgische Techniken können zur Anwendung kommen.

Die DiaFu-Studie sah konkret vor, dass die VVS-Therapie bis zum Erreichen von mind. 95% Granulationsfläche auf der Wunde bleiben sollte. Daher kann aus den Resultaten für den sekundären Endpunkte *Zeit bis zum Erreichen einer optimalen Vorbereitung des Wundbettes für weiterführende Therapiemaßnahmen (Granulationsfläche von mind. 95%)* eine Schlussfolgerung über die Therapiedauer gezogen werden, sofern die Resultate der per Protocol Analyse zugrunde gelegt werden, da nur bei dieser Analyse gesichert die Nutzungsdauer der VVS-Therapie tatsächlich dem genannten sekundären Endpunkt entspricht. In der per Protocol- Analyse liegt der Mittelwert der Zeit bis zum Erreichen von 95% Granulation für die NPWT-Gruppe bei 25,4 Tagen (5). Der Median liegt bei 13,0 Tagen (5). Beide Werte sind deutlich niedriger als die mittleren oder medianen Zeiträume der Nutzung der VVS-Therapie in den Studien VAC 2001-01, VAC 2001-02, VAC 2002-09 und VAC 2002-10. Dem IQWiG liegt der Abschlussbericht der DiaFu-Studie vor.

Fazit: Aufgrund fehlerhafter Anwendung der VVS-Therapie in den Studien VAC 2001-01, VAC 2001-02, VAC 2002-09 und VAC 2002-10 sind diese Studien untauglich zum Einschluss in eine

Meta-Analyse zur Ermittlung der Wirksamkeit der VVS-Therapie. Sie entsprechen weder der aktuellen medizinischen Vorgehensweise noch der deutschen Versorgungsrealität.

(1) PDF Download unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-538/2008-02-15-Abschluss-VAC.pdf

(2) https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/091-001.html

(3) Analyse auf Basis von Qualitätsberichten der Krankenhäuser 2016: https://reimbursement.institute/analyse-klinikmarkt/

(4) Seidel et al. Trials 2014, 15:334 Page 2 of 10 http://www.trialsjournal.com/content/15/1/334

(5) Abschlussbericht der DiaFu-Studie, dieser liegt dem IQWiG vor

Für weitere Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichem Gruß

[redacted]

Sabine Rößler
General Manager Deutschland

Acelity Global Clinical Affairs Communication

Re: KCI – Report of non-published study results with Vacuum Assisted Closure Therapy (V.A.C.® Therapy)

[redacted]

Background:

In 2008 a publication bias for negative pressure wound therapy (NPWT) caused by lack of access to unpublished study results data was reported (1). This included 4 studies shown in Table 1 and Table 2 which were conducted between 2001 und 2006 by KCI as the sponsor. None of the studies were published.

Short-Title	Title	Author
VAC 2001-01	A Randomized, Controlled Multicenter Trial of Vacuum Assisted Closure Therapy™ in the Treatment and Blinded Evaluation of Pressure Ulcers	KCI Medical Dept.
VAC 2001-02	A Randomized, Controlled Multicenter Trial of Vacuum Assisted Closure Therapy™ in the Treatment and Blinded Evaluation of Venous Stasis Ulcers	KCI Medical Dept.
VAC 2002-09	A Randomized, Controlled Multicenter Trial of Vacuum Assisted Closure Therapy™ in the Treatment and Blinded Evaluation of Open Chest Wounds	KCI Medical Dept.
VAC 2002-10	A Randomized, Controlled Multicenter Trial of Vacuum Assisted Closure Therapy™ in the Treatment and Blinded Evaluation of Open Abdominal Wounds	KCI Medical Dept.

Table 1: List of non-published studies

For the project „N17-01 Vakuumversiegelungstherapie von Wunden" KCI provided clinical study reports (CSRs) for all 4 reported studies to IQWIG in December 2017 containing safety relevant data. At the time the CSRs were prepared for these studies efficacy data was not reported. Since this data was not previously prepared and therefore not provided, KCI has reviewed the records they have.

	VAC 2001-01	VAC 2001-02	VAC 2002-09	VAC 2002-10
Status	Prematurely terminated (October 2006)	Prematurely terminated (July 29, 2005)	Prematurely terminated (July 25, 2005)	Prematurely terminated (October 12, 2004)
Design	RCT, multicenter, 2 arm, V.A.C.® Therapy against moist wound care according to WOCN guidelines	RCT, multicenter, 2 arm, V.A.C.® Therapy against standard of care (SOC)/ moist wound care	RCT, multicenter, 2 arm, V.A.C.® Therapy against standard of care (SOC)/ moist wound care	RCT, multicenter, 2 arm, V.A.C.® Therapy against standard of care (SOC)/ moist wound care
Indication	Stage III and IV pressure ulcers	Venous stasis ulcers, duration	Surgical open or dehisced chest	Open or dehisced abdominal

12930 Interstate 10 West San Antonio, TX 78249 USA
t: 800.275.4524 | e: info@acelity.com | **acelity.com**

		>30days and ≤ 100cm² in area	wound, traumatic chest wound	wounds, traumatic abdominal wound
Length of Treatment Phase	84 Days	112 Days	84 Days	84 Days
Protocol version/No of planned patients	Mar 2001/100 Aug 2001/258 Jul 2005/330	May 2001/100 Aug 2001/258	Apr 2002/140	Apr 2002/140
Recruitment period /No of enrolled patients	28.08.2001 – 10.2006 / 263	30.01.2002 – 29.07.2005 / 208	16.10.2002 – 25.07.2005 / 54	14.06.2002 – 12.10.2004 / 134
Country/Setting	USA, Canada/ acute, home-care	USA	USA, Canada/ acute	USA, acute, non-acute
Primary endpoints	- incidence of complete wound closure - accelerated ulcer closure or facilitation of surgical closure - reduction in ulcer area and volume over time	- incidence of complete wound closure - accelerated ulcer closure - reduction in ulcer area over time	- facilitation of surgical closure	- facilitation of surgical closure
Secondary endpoints	-reduction in complications - pain reduction - reduction in average total costs of care	- reduction in complications - pain reduction - improved quality of life - reduction in average total costs of care	- reduction in complications - pain reduction - reduction in average total costs of care	- reduction in complications - pain reduction - reduction in average total costs of care
Wound closure definition	- 100% re-epithelization - no drainage - no dressings	- 100% re-epithelization - no drainage - no dressings needed	- 100% re-epithelization - no drainage - no dressings needed	- 100% re-epithelization - no drainage - no dressings needed
Definition of facilitation of surgical closure	Partial healing that facilitates surgical closure assessed by each treating investigator and deemed appropriate based on assessment of the wound with no infection or necrosis	---	Healing of wounds to the point that surgical closure is more feasible, safer or more effective	Healing of wounds to the point that surgical closure is more feasible, safer or more effective

Table 2: Summary of studies VAC 2001-01, VAC 2001-02, VAC 2002-09 and VAC 2002-10

12930 Interstate 10 West San Antonio, TX 78249 USA
t: 800.275.4524 | e: info@acelity.com acelity.com

Records and data are incomplete, however, the data below reflects what is available with respect to efficacy data. Please see below the non-published efficacy data that KCI has as well as further clarification on study development and conduct.

Study summary and efficacy data:

All studies were prematurely terminated (Table 2). When KCI decided to early terminate a study at that time 12+ years ago, the practice was to effectively terminate a study immediately. Enrolled subjects therefore did not complete their follow-up visit and no further data was collected and very little data was queried/monitored. For this reason, all existing records in the KCI database are incomplete. Only data supporting the final IRB status report was cleaned for database lock including Adverse Events and Serious Adverse Events which is included in the delivered CSRs. This reduces the ability to draw any conclusions from collected data. [redacted]

1. **VAC 2001-01**, A Randomized, Controlled Multicenter Trial of Vacuum Assisted Closure Therapy™ in the Treatment and Blinded Evaluation of Pressure Ulcers

FPI: 28th August 2001

LPI: 9th January 2006

The clinical study report was delivered to IQWIG on 14th December 2017. Exclusively, safety relevant endpoints were reported.

The study enrolled 263/330 patients with stage III and IV pressure ulcers. Of those, 7 didn't receive any study related treatment. Therefore, the Intention to treat (ITT) population consists of 256 patients.

Initial samples size calculation didn't reflect a possible attrition rate. To adjust for the high dropout rate, the sample size was amended several times throughout the course of the study. The clinical study protocol was amended accordingly to increase sample size from initially 100 to 330 patients to reflect an overall attrition rate of 35%. The study was prematurely terminated due to the high dropout rate of 74.2%. This included patients which were removed from the study according to protocol due to a reduction in wound area of less than 10% within 60 days. Thus, 27.8% of control patients terminated the study early because of ineffective therapy, only 7.7% in the V.A.C.® Therapy treatment arm (CSR, Appendix 8.4). Protocol amendment dated January 6, 2003 allowed the offer of 60 days free V.A.C.® Therapy for control subject's meeting this failure criteria.

At the time the study was prematurely terminated, only 62.5% of enrolled patients had Day 84 visit to measure the primary endpoint (Table 3). 31% of control patients and 46.2% of patients in the V.A.C.® Therapy treatment arm entered long-term follow up after Day 84. Only 19% and 30%, respectively, completed the study according to protocol.

	V.A.C.® Therapy	SOC
Enrolled	130 (100%)	126 (100%)
Completed	39 (30.0%)	24 (19.0%)
Discontinued	88 (67.7%)	102 (81.0%)
Not Recorded	3 (2.3%)	0
Number of subjects completing each visit:		
Day 1	130 (100%)	124 (98.4%)
Day 7	126 (96.9%)	119 (94.4%)
Day 14	125 (96.2%)	115 (91.3%)
Day 28	116 (89.2%)	108 (85.7%)
Day 42	107 (82.3%)	97 (77.0%)
Day 56	97 (74.6%)	90 (71.4%)
Day 84	88 (67.7%)	72 (57.1%)
1st Long term FU	60 (46.2%)	39 (31.0%)
2nd Long term FU	34 (26.2%)	17 (13.5%)

Table 3: Distribution of patients VAC 2001-01; Not recorded: no status of completed or discontinued

Only a small number of patients had 100% wound closure at Day 84 (Table 4). The reported 10% and 8.7% wound closure in both treatment arms are far less than expected from reports on wound closure or wound volume reduction in the common literature (2, 3). One explanation is that 37.5% of patients did not complete Day 84. In addition, which could have negatively affected the low wound closure rate is the non-recommended treatment for chronic wounds. With amendment dated February 7th, 2002 the inclusion criteria "ulcer has been surgically debrided of necrotic tissue" was deleted. To date, a careful surgical debridement is necessary to ensure wound bed preparation prior treatment and is recommended medical practice (4). Also the G-BA describes the use of NPWT as „Fortsetzung einer Wundreinigung nach chirurgischen Débridement mit möglichst vollständiger Entfernung aller Nekrosen und Beläge" (5).

Efficacy endpoint	V.A.C.® Therapy	SOC	p-value
Overall Incidence of 100% wound closure	13 (10%)	11 (8.7%)	0.831
Overall Incidence of 75% wound closure	40 (30.8%)	32 (25.4%)	0.404
Overall Incidence of 50% wound closure	66 (50.8%)	59 (46.8%)	0.535

Table 4: Results primary endpoints VAC 2001-01

Wound volume and area reduction endpoints were not significant and consistent with findings of incidence of wound closure. Due to the low number of wound closures in this study, a median time to wound closure (days) couldn't be calculated from Kaplan-Meier estimates.

Secondary endpoints included the reduction in complications were the available data focused on edema. Most subjects had no edema regardless of treatment group thus a statistical significant difference was not detected at any visit. Furthermore, no difference in wound granulation was observed at any visit.

2. **VAC 2001-02**, A Randomized, Controlled Multicenter Trial of Vacuum Assisted Closure Therapy™ in the Treatment and Blinded Evaluation of Venous Stasis Ulcers

FPI: 30th January 2002

LPI: 1st July 2005

The clinical study report was delivered to IQWIG on 14th December 2017. Exclusively, safety relevant endpoints were reported. The patient dispositions (n=146) provided in the CSR (page 12/Table 3) is inaccurate. The study enrolled 208/258 patients with venous stasis ulcers. Of those, 3 didn't receive any study related treatment. Therefore, the ITT population consists of 205 patients.

Initial samples size calculation didn't reflect a possible attrition rate. To adjust for the high dropout rate, the sample size was amended once during the study. The clinical study protocol was amended accordingly to increase sample size from initially 100 to 258 patients to reflect the attrition rate of 48.8% observed. This included patients which were removed from the study according to protocol due to a reduction in wound area of less than 10% within 60 days. Only 57 (27.8%) patients completed the study of those only 14.6% patients in the V.A.C.® Therapy group compared to 41.2% in the SOC group (Table 5). The higher dropout rate for the patients treated with V.A.C.® Therapy (66% vs. 31.4%) was comprised mostly by self-withdrawals and withdrawals due to an adverse event. At the time the study was prematurely terminated, only 35.1% of enrolled patients had Day 112 visit to measure the primary endpoint.

	V.A.C.® Therapy	SOC
Enrolled	103 (100%)	102 (100%)
Completed	15 (14.6%)	42 (41.2%)
Discontinued	68 (66.0%)	32 (31.4%)
Not Recorded	20 (19.4%)	28 (27.5%)
Number of Subjects Completing each visit:		
Day 1	102 (99.0%)	98 (96.1%)
Day 7	93 (90.3%)	101 (99.0%)
Day 14	90 (87.4%)	99 (97.1%)
Day 28	78 (75.7%)	89 (87.3%)
Day 42	55 (53.4%)	81 (79.4%)
Day 56	46 (44.7%)	73 (71.6%)
Day 84	36 (35.0%)	58 (56.9%)
Day 112	26 (25.2%)	46 (45.1%)
1st Long term FU	24 (23.3%)	48 (47.1%)
2nd Long term FU	16 (15.5%)	31 (30.4%)

Table 5: Distribution of patients VAC 2001-02, Not recorded: no status of completed or discontinued

The study was prematurely terminated due to the high dropout rate and the fact that during the course of the study the standard treatment of venous stasis ulcers changed. The protocol design of 2001 allowed compression therapy, preventatively and therapeutically as indicated, however, contraindications and considerations associated with compression therapy were to be evaluated and

12930 Interstate 10 West San Antonio, TX 78249 USA
t: 800 275.4524 | e: info@acelity.com acelity.com

determined by the principal investigator. This led to a high number of patients in both arms who received none or not adequate compression therapy while to date physicians routinely use compression therapy in the treatment of those patients. In addition, with the amendment dated 6th January 2003 surgical debridement of the wound within two days of randomization could be ruled out. According to AWMF guidelines surgical debridement is recommended in patients with chronic wounds (4). In common medical praxis a careful debridement is key to ensure an optimal wound bed preparation prior to treatment with NPWT (5).

The rate of wound closure in both treatment arms is much lower than you would expect from literature (Table 6) (2, 6). For V.A.C.® Therapy, only 11.7% showed wound closure at Day 112 compared to 39.2% for SOC (p<0.001). However, only 26 (25.2%) of patients randomized to V.A.C.® Therapy completed Day 112 compared to 46 (45.1%) in the SOC treatment group. Therefore, the small sample size in the V.A.C.® Therapy treatment arm is a limiting factor comparing the wound closure rates seen in Table 6.

Efficacy endpoint	V.A.C.® Therapy	SOC	p-value
Overall Incidence of 100% wound closure	12 (11.7%)	40 (39.2%)	<0.001
Overall Incidence of 75% wound closure	30 (29.1%)	60 (58.8%)	<0.001
Overall Incidence of 50% wound closure	38 (36.9%)	73 (71.6%)	<0.001

Table 6: Results primary endpoint VAC 2001-02

Wound volume reduction endpoints were not significant. Wound area reduction of 50/75% was statistically significant and consistent with findings of incidence of wound closure in Table 6. Due to the small number of wound closures in this study, a median time to wound closure (day) couldn't be calculated from Kaplan-Meier estimates.

Consistent with findings of incidence of wound closure, at some visits wound granulation showed a statistical difference between both groups. The presence of edema showed no statistical significant difference at any visit.

3. **VAC 2002-09**, A Randomized, Controlled Multicenter Trial of Vacuum Assisted Closure Therapy™ in the Treatment and Blinded Evaluation of Open Chest Wounds

FPI: 16th October 2002

LPI: 30th June 2005

The clinical study report was delivered to IQWIG on 14th December 2017. Exclusively, safety relevant endpoints were reported.

The study enrolled 54/140 patients with open chest wounds within 32 months. The study was prematurely terminated due to failure of enrollment. One reason was investigators not willing to randomize the patients.

All 54 patients were included in the ITT population. At the time the study was prematurely terminated, only 40.7% of enrolled patients had Day 84 visit to measure the primary endpoint (Table 7). 31.5% patients dropped out early, 53.7% completed the study according to protocol (6 months follow up).

	V.A.C.® Therapy	SOC
Enrolled	29 (100.0%)	25 (100%)
Completed	14 (48.3%)	15 (60.0%)
Discontinued	10 (34.5%)	7 (28.0%)
Not Recorded	5 (17.2%)	3 (12.0%)
Number of Subjects Completing each visit:		
Day 1	29 (100%)	24 (96.0%)
Day 7	27 (93.1%)	25 (100%)
Day 14	23 (79.3%)	21 (84.0%)
Day 21	21 (72.4%)	19 (76.0%)
Day 28	17 (58.6%)	19 (76.0%)
Day 35	15 (51.7%)	15 (60.0%)
Day 42	15 (51.7%)	15 (60.0%)
Day 49	12 (41.4%)	14 (56.0%)
Day 56	12 (41.4%)	12 (48.0%)
Day 84	10 (34.5%)	12 (48.0%)
Long term FU	12 (41.4%)	16 (64.0%)

Table 7: Distribution of patients VAC 2002-09; Not recorded: no status of completed or discontinued

The primary endpoint of this study was the facilitation of surgical closure defined as "healing of wounds to the point that surgical closure is more feasible, safer or more effective". The endpoints used to address the facilitation of wound closure were "time to 50% wound closure" and "time to definitive closure". However, this rather answers the question how fast the wounds close as definitive closure is defined as 100% re-epithelization without drainage or dressing requirements.

Percentages of wounds closed and 50/75% reduction of wound area at Day 84 are shown in Table 8.

Efficacy endpoint	V.A.C.® Therapy	SOC	p-value
Overall Incidence of 100% wound closure	17 (58.6%)	15 (60%)	1.000
Overall Incidence of 75% wound closure	25 (86.2%)	19 (76%)	0.485
Overall Incidence of 50% wound closure	25 (86.2%)	21 (84%)	1.000
Median time to 100% wound closure (95% CI)[a] (days)	56 (23.0, 84.0)	64 (57.0, NE)	0.641

Table 8: Incidence of 100% wound closure, 50/75% wound area reduction and time to wound closure at Day 84 for VAC 2002-09; a: Median time to close (days) and 95% confidence intervals are calculated from the Kaplan-Meier estimate; NE = not evaluable

58.6% and 60% of patients treated with V.A.C.® Therapy and SOC had 100% wound closure (p=1.000). Wound volume and area reduction endpoints were not significant and consistent with findings of incidence of wound closure. While the median time to full (100%) wound closure favors the V.A.C.®

Therapy (56 vs. 64 days), there is not statistical difference (p=0.641, Table 8). With only 54 patients enrolled the sample size is too low to be able to detect any difference.

Furthermore, no difference in wound granulation or edema was observed at any visit.

4. **VAC 2002-10**, A Randomized, Controlled Multicenter Trial of Vacuum Assisted Closure Therapy™ in the Treatment and Blinded Evaluation of Open Abdominal Wounds

FPI: 14th June 2002

Study terminated: 12th October 2004

The clinical study report was delivered to IQWIG on 14th December 2017. Exclusively, safety relevant endpoints were reported.

The study enrolled 134/140 patients with open abdominal wounds. Of those, 1 didn't receive any study related treatment. Therefore, the ITT population consists of 133 patients.

	V.A.C.® Therapy	SOC
Enrolled	70 (100%)	63 (100%)
Completed	37 (52.9%)	39 (61.9%)
Discontinued	29 (41.4%)	22 (34.9%)
Not Recorded	4 (5.7%)	2 (3.2%)
Number of Subjects Completing each visit:		
Day 1	70 (100%)	62 (98.4%)
Day 7	69 (98.6%)	57 (90.5%)
Day 14	63 (90.0%)	47 (74.6%)
Day 21	60 (85.7%)	45 (71.4%)
Day 28	47 (67.1%)	45 (71.4%)
Day 35	42 (60.0%)	41 (65.1%)
Day 42	42 (60.0%)	35 (55.6%)
Day 49	32 (45.7%)	30 (47.6%)
Day 56	29 (41.4%)	25 (39.7%)
Day 84	22 (31.4%)	27 (42.9%)
Long term FU	38 (54.3%)	39 (61.9%)

Table 9: Distribution of patients VAC 2002-10; Not recorded: no status of completed or discontinued

The study was prematurely terminated due to the high dropout rate of 38.3% (Table 9). In addition, the study allowed the enrollment of patients with present defect of the abdominal fascia. According to study design, patients in both treatment groups were supposed to be stratified into two subgroups, those with fascia intact and those with non-intact fascia. For safety reasons, the protocol was amended two times and additional language was included in the "Contraindications and Precautions" Section 9 to clarify that V.A.C.® Therapy should not be placed over body cavity wounds, exposed blood vessels and organs and to address the use and care and safety tips for unstable structures such as non-intact fascia (amendments dated Aug 23, 2002 and Sep 28, 2004). KCI currently supports the follow-up trial "Treatment of Subcutaneous Abdominal Wound Healing Impairment after surgery without

fascial dehiscence by Vacuum Assisted Closure™ versus standard conventional wound therapy (SAWHI–V.A.C.® Study; ClinicalTrials.gov: NCT01528033) which specifically excludes the enrollment of patients with a non-closable defect of the abdominal fascia.

At the time the VAC 2002-10 study was prematurely terminated, only 36.8% of enrolled patients had Day 84 visit to measure the primary endpoint (Table 9), 57.1% completed the study according to protocol (6 months follow up).

Efficacy endpoint	V.A.C.® Therapy	SOC	p-value
Overall Incidence of 100% wound closure	35 (50%)	34 (54%)	0.729
Overall Incidence of 75% wound closure	42 (60%)	42 (66.7%)	0.474
Overall Incidence of 50% wound closure	53 (75.7%)	50 (79.4%)	0.681
Median time to 100% wound closure (95% CI)[a] (days)	53 (45.0, 79.0)	61 (41.0, 84.0)	0.892

Table 10: Incidence of 100% wound closure, 50/75% wound area reduction and time to wound closure at Day 84 for VAC 2002-10; a: Median time to close (days) and 95% confidence intervals are calculated from the Kaplan-Meier estimate

The primary endpoint of this study was the facilitation of surgical closure defined as "healing of wounds to the point that surgical closure is more feasible, safer or more effective". As for VAC 2002-09 the endpoints used to address the facilitation of wound closure were "time to 50% wound closure" and "time to definitive closure" which are supposed to answer the question how fast the wounds close.

Percentages of wound closed (100%) and 50/75% reduction of wound area at Day 84 are shown in Table 10. 50% and 54% of patients treated with V.A.C.® Therapy and SOC had 100% wound closure (p=0.729). Wound volume and area reduction endpoints were not significant and consistent with findings of incidence of wound closure. While the median time to full (100%) wound closure favors the V.A.C.® Therapy (53 vs. 61 days), there is not statistical difference (p=0.892, Table 10).

Furthermore, no difference in wound granulation or edema was observed at any visit.

Conclusion:

The patients in the V.A.C.® Therapy treatment arm were either treated with V.A.C.® Classic System, V.A.C.® ATS System or V.A.C.® Freedom System available at that time. Per protocol treatment with V.A.C.® Therapy and SOC was continued until ulcer was successfully closed either surgically or by secondary intention up to Day 84/112. V.A.C.® Therapy is intended to promote granulation and wound bed preparation but not epithelization (5, 7). At the time of designing these studies, the mode of action (MOA) of V.A.C.® Therapy wasn't considered. The MOA of NPWT is now also acknowledged by the G-BA. As soon as the wound is covered with enough granulation tissue the NPWT therapy should be stopped to start the process of wound closure (chirurgical, other means; 5).

For VAC 2001-01 the mean duration of treatment with V.A.C.® Therapy was 70.5 days (SD=26.75) with a maximum treatment of 121 days (Table 11). This length of therapy supports that V.A.C.® Therapy

wasn't used to achieve optimal granulation tissue formation and prepare the wound for closure. Instead, it would appear it was being used at the time to attempt to close the wound.

Duration (days)	VAC 2001-01	VAC 2001-02	VAC 2002-09	VAC 2002-10
N	127/130	96/103	27/29	69/70
Mean	70.5	57.6	43.4	41.4
SD	26.75	40.05	29.92	24.21
Median	85.0	43.0	43.0	36.0
Min	7	1	6	6
Max	121	147	100	92

Table 11: Therapy duration for VAC 2001-01, VAC 2001-02, VAC 2002-09 and VAC 2002-10

In VAC 2001-02 the patients were still treated a mean of 57.6 days (SD: 40.05). In VAC 2002-09 and VAC 2002-10 where the primary endpoint "facilitation of wound closure" defined as "healing of wounds to the point that surgical closure is more feasible, safe and more effective" reflected the MOA of NPWT, the average V.A.C.® Therapy treatment times were reduced to 43.4 days (SD: 29.92) and 41.4 days (SD: 24.21), respectively. However, in 2016, according to the Quality Reports from German Hospitals, 29.4% of all wounds treated with NPWT were treated only up to 7 days, another 25.7% were treated between 8 and 14 days, 13.1% were treated between 15 and 21 days and only 15.5% longer than 21 days (8). Therefore, the use of V.A.C.® Therapy in the 4 studies discussed here, doesn't reflect the treatment reality in Germany nowadays, again emphasizing that investigators used the V.A.C.® Therapy to close the wound and not to promote granulation tissue.

	VAC 2001-01	VAC 2001-02	VAC 2002-09	VAC 2002-10
N	129/130	102/103	26/29	69/70
76-100% wound granulation at baseline	72 (55.8%)	37 (36.3%)	8 (30.8%)	16 (23.2%)
Median time to 76-100% wound granulation (95% CI)[a] (days)	NE	7 (NE, NE)	12 (7.0, 14.0)	20 (15.0, 21.0)

Table 12: 76-100% wound granulation at baseline and time to 76-100% wound granulation; a: Median time to close (days) and 95% confidence intervals are calculated from the Kaplan-Meier estimate; NE = not evaluable

A closer look into the number of patients with already 76-100% granulation tissue at baseline further highlights that promotion of granulation wasn't the primary goal of treatment with V.A.C.® Therapy in these studies but closure of the wound. Table 12 shows that 23.2-55.8% of patients had already 76-100% wound granulation at baseline. In addition, the median time to 76-100% wound granulation showed to be a maximum of 20 days for patients in the VAC 2002-10 trial. Given that the median therapy duration in all studies is much higher (36-85 days; Table 11), this supports the assumption that patients were treated for much longer than the intended use of NPWT which could lead to hypergranulation and ultimately the opposite effect of closing the wound.

Recent studies incorporate the MOA of NPWT to accelerate wound closure in the study design. E.g. study protocol of the DIAFU study (ClinicalTrials.gov: NCT01480362), which is available to IQWIG, explicitly stated that end of V.A.C.® Therapy is indicated when 95% granulation tissue formation is reached continuing with SOC until wound closure (100% epithelization). This defines an optimal wound bed preparation (Figure 1). Similarly, the SAWHI–V.A.C.® Study (ClinicalTrials.gov:

NCT01528033) protocol, which is available to IQWIG, includes that V.A.C.® Therapy is indicated for granulation and preparation of an abdominal wound bed and patients should be treated with V.A.C.® Therapy to the point where the treating physician believes the participant has achieved maximum benefits from it. After that point, participants should be treated with SOC to achieve final closure.

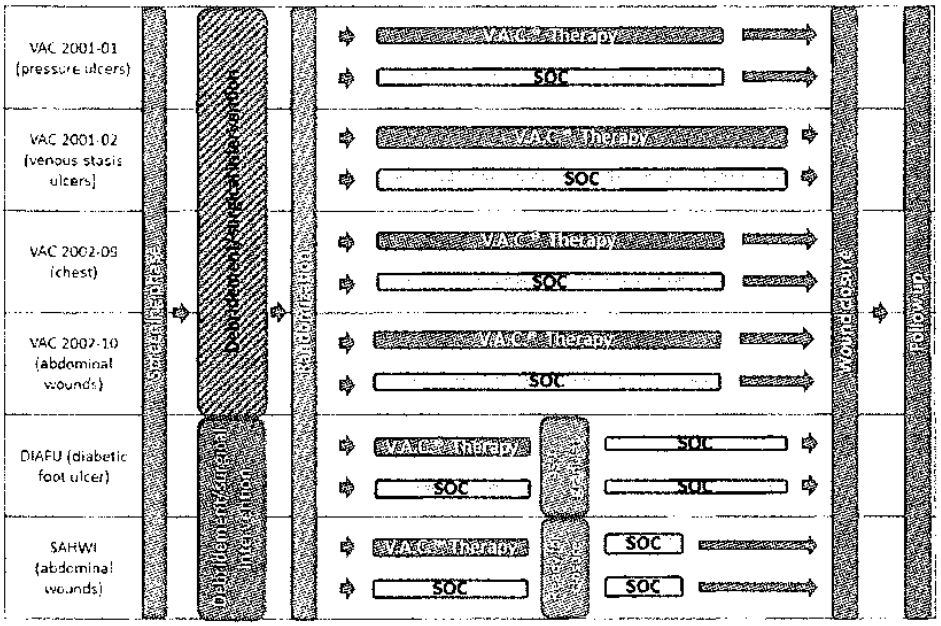


Figure 1: Comparison of study designs

In summary, it can be concluded that the study designs for VAC 2001-01, VAC 2001-02, VAC 2002-09 and VAC 2002-10 are not appropriate to measure the efficacy of V.A.C.® Therapy. Those studies were not designed to investigate the benefit of NPWT.

Sincerely,

[redacted]

Ronald P. Silverman, MD, FACS
Senior Vice President and Chief Medical Officer
Acelity

12930 Interstate 10 West San Antonio, TX 78249 USA
t: 800.275.4524 | e: info@acelity.com | acelity.com

Bibliography

1. Peinemann F, McGauran N, Sauerland S, Lange S. Negative pressure wound therapy: Potential publication bias caused by lack of access to unpublished study results data. BMC Medical Research Methodology. 2008; 8:4.

2. Fife CE, Eckert KA, Carter MJ. Publicly Reported Wound Healing Rates: The Fantasy and the Reality. Adv Wound Care (New Rochelle). 2018; 7(3): 77–94.

3. PDF Download Available: https://www.wounds-uk.com/download/resource/641 [last accessed 18. July 2018].

4. Burckhardt M, Nink-Grebe B, Wolff R. Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz. S3 Leitlinie 091-001, 2012, www.awmf.de.

5. PDF Download Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-538/2008-02-15-Abschluss-VAC.pdf [last accessed 18. July 2018].

6. Marston WA, Armstrong DG, Reyzelman AM, Kirsner RS. A Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Treatment of Venous Leg Ulcers Using Mechanically Versus Electrically Powered Negative Pressure Wound Therapy. Adv Wound Care (New Rochelle). 2015; 4(2):75-82.

7. PDF Download Available on: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n17-01-vakuumversiegelungstherapie-von-wunden.7852.html [last accessed 18. July 2018].

8. Analysis based on Hospital Quality Reports 2016: https://reimbursement.institute/analyse-klinikmarkt/.

12930 Interstate 10 West San Antonio, TX 78249 USA
t: 800.275.4524 | e: info@acelity.com | acelity.com

Studie Greer 1999

Subject	Group	Ulcer Location	Starting Area (cm^2)	Ending Area (cm^2)	Area Reduction	Treatment Days	Area Reduction/Day (cm2)		Ulcer Max Depth at Measurement #1 (mm) Pretreatment Depth	Ulcer Max Depth at Final Measurement (mm)	Vol Red	Treatment Time at Final Measurement (days)	Vol Red/Day
[redacted]	VAC	sacrum	41,50	30,50	11,00	20,00	0,55		2,0	2,0	0,0	20	0
[redacted]	VAC	ischium	8,50	2,50	6,00	10,00	0,60		3,0	1,3	1,7	10	0,17
[redacted]	VAC	sacrum	58,00	40,00	18,00	21,00	0,86		1,0	1,0	0,0	21	0
[redacted]	VAC	sacrum	18,50	15,00	3,50	17,00	0,21		1,6	1,6	0,0	17	0
[redacted]	VAC	ischium	17,50	13,00	4,50	5,00	0,90		3,0	1,8	1,2	5	0,24
[redacted]	VAC	ischium	111,00	83,00	28,00	14,00	2,00		1,0	1,5	-0,5	14	-0,0357143
[redacted]	VAC	ischium	51,00	5,50	45,50	56,00	0,81		3,5	0,5	3,0	56	0,05357143
			43,71	27,07	16,64	20,43	0,85						0,06112245
[redacted]	WTD	ischium	48,00	62,00	-14,00	12,00	-1,17		4,5	3,2	1,3	12	0,10833333
[redacted]	WTD	trochanter	3,00	0,50	2,50	10,00	0,25		2,5	0,7	1,8	10	0,18
[redacted]	WTD	sacrum	16,00	9,75	6,25	180,00	0,03		3,5	2,2	1,3	180	0,00722222
			22,33	24,08	-1,75	67,33	-0,29						0,09851852

Greer 1999

Studie VAC 2002-01

FILE COPY

Burnvac Study Interim Analysis

The analysis and reporting of the following data were requested by Dr. Joseph Molnar and represent the key findings of an interim assessment of the Burnvac clinical trial that is being conducted by the Department of Plastic and Reconstructive Surgery at The Wake Forest University School of Medicine. The original intent for the interim analysis was to evaluate the efficacy of the Burnvac following the successful recruitment and retention of 25 patients through Day 30 of the treatment. More stringent hypothesis testing criteria are required to show positive efficacy during a pre-planned interim look at data; for this study, it was determined that if the primary endpoint of the study achieved statistical significance at or below the .02 alpha level that the treatment would be stopped and considered clinically beneficial. If the primary endpoint significance level were to exceed an alpha level of .28 then the study would be discontinued for lack of positive efficacy. Significance between .02 and .28 would mandate that the study continue and be reevaluated following completion of the protocol. This interim analysis was performed on 23 patients rather than the proposed 25.

The interim analysis focused on three critical outcomes – changes in burn surface area, active/passive range of motion and grip strength over time (measured in days). The correlation due to patient for these repeated measures was accounted for with mixed effects models constructed to control for important covariates while gauging the significance of the treatment.

Burn Area

Burn Area Endpoint: The change from baseline to Days 3, 5, and 14 is greater for hands treated with the Burnvac than it is for hands treated by current methods.

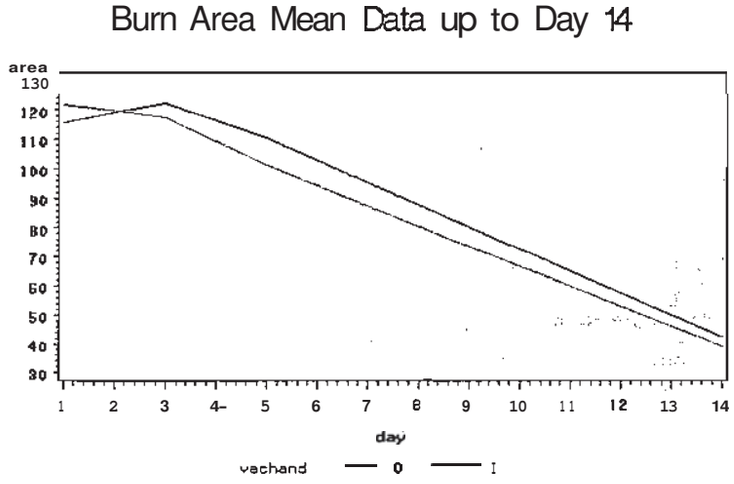
Day 14: To determine this, a mixed model was used with the difference in burn area from baseline to days 3, 5, and 14 as the response variable and hand, age and "vachand" (the treatment variable) as independent variables. In looking at the difference between day 14 and baseline, vachand is not significant ($p = 0.3728$) indicating that there is no greater improvement from baseline for the vachand and control hand.

Mixed model comparing Day14 - Day 1 burn area

Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
vachand	1	18	0.84	0.3728

Adding age and hand in the model yielded similar results with age ($p = 0.3152$) and hand ($p = 0.8650$) not significant. The changes in burn surface area for the vachand (-82.8 +- 10.4) and the control hand (-74.0 +- 10.4) are not significantly different. This lack of a difference is evident in the plot shown below.



Day 5: The same analysis was conducted looking at the difference in burn area between baseline and day 5. This analysis yielded significance at the .05 level ($p = 0.0360$)

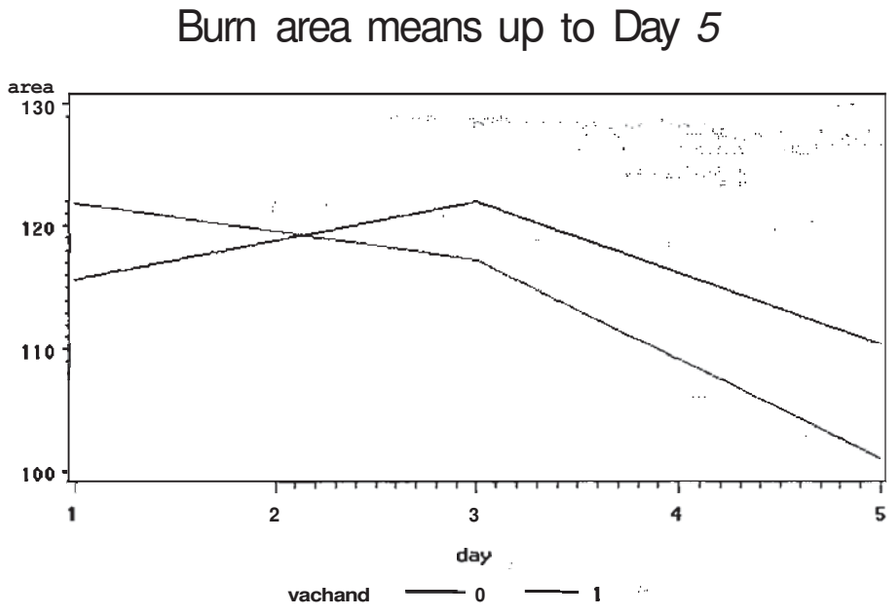
demonstrating that there is a greater difference in burn area in the vachand (-18.8 +- 5.2) than the control hand (-5.2 +- 5.2) from day 1 to day 5.

Mixed model comparing Day5 - Day 1 burn area

Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
vachand	1	18	5.13	0.0360

Adding age (p=.3420) and hand (p=.6634) affected nothing. Although the baseline value for mean burn area for the vachand was higher than the ,control hand as demonstrated in the plot below, the area decreased at a higher rate for the vachand.



Day 3: In comparing the difference between day 3 and baseline vachand was marginally insignificant ($p = 0.0956$). The mean changes for the vachand (-5.3 +- 4.4) and the

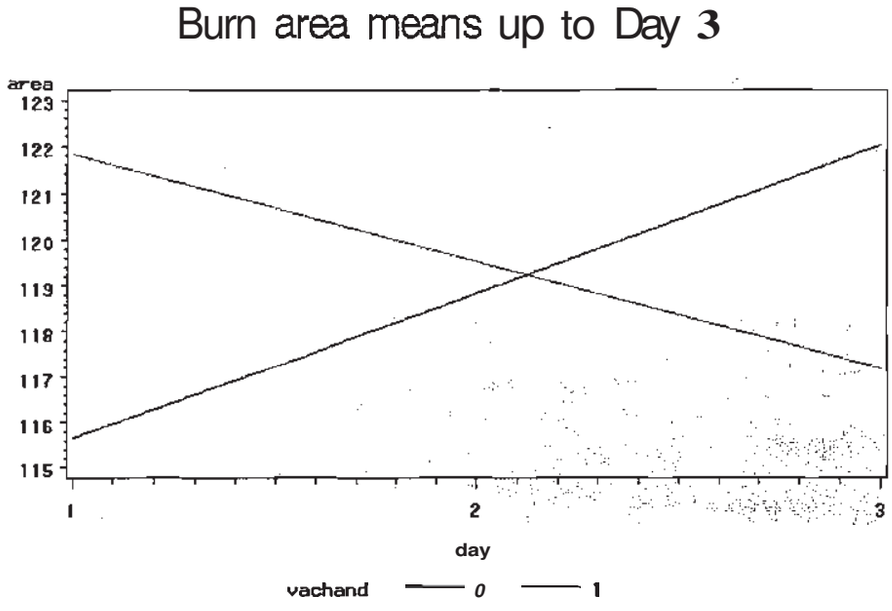
control (5.9 +- 4.4) were not significantly different. 'Adding age and hand to the model did not change thisp-value and age ($p = 0.3909$) and hand ($p = 0.7984$) were not significant in the model.

Mixed model comparing Day3 - Day 1 burn area

Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
vachand	1	20	3.06	0.0956

The plot below demonstrates that although the vachand does have a smaller mean bum area at day 3, since the baseline value was higher, vachand ends up being not significant in the model.



Range of Motion

Range of motion Endpoint: The change in active and passive range of motion from baseline to Day 14.

Passive: To answer this question, a mixed effects analysis was done for data only up to Day 14. Unlike the analysis of burn area, The rationale for the Day 14 cut-off was that if the burn heals in less than two weeks, there is no need for skin grafting and thus less chance of scarring. The response variable in this model summed the range of motion over each finger. Important covariates such as day, finger, and hand were accounted for in the model as well as an interaction term describing the interaction between day and vachand. The vachand treatment variable was not significant ($p = 0.8151$). Reasonably constructed permutations of this model were constructed though none of these lended significance to the vachand variable.

passive Range of Motion

Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
day	3	55	28.74	<.0001
finger	4	100	58.36	<.0001
vachand	1	30	0.06	0.8151
hand	1	30	9.28	0.0048
day*vachand	3	55	3.66	0.0177

Active: An analysis of active range of motion revealed differences between the treatments. The p-value for vachand was highly significant ($p = 0.0058$); however, the control hand (mean= 195.769) had a significantly higher mean active range of motion than the vachand (mean = 189.496).

Active Range of Motion

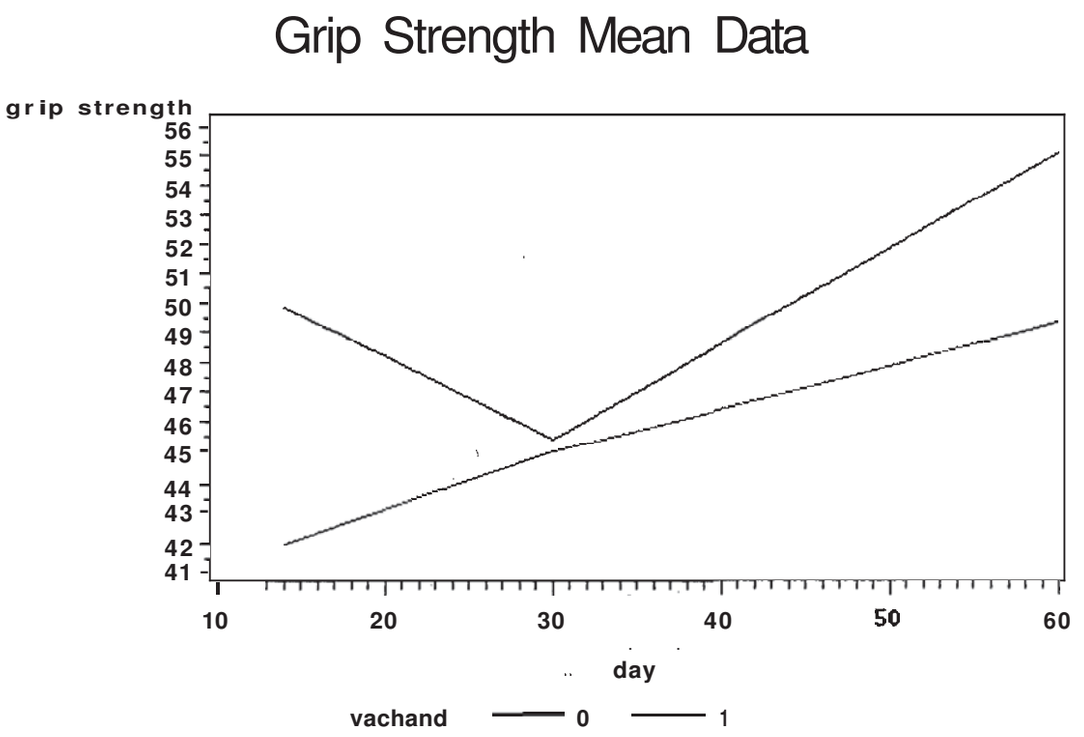
Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
hand	1	26	22.38	<.0001
finger	4	81	7.68	<.0001
vachand	1	26	9.02	0.0058
day	3	37	70.01	<.0001
day*vachand	3	37	3.01	0.042

Grip strength Endpoints: The change in grip strength from Day 14 to Days 30 and 60.

The first measurements of grip strength were not taken until day 14 making comparison to baseline impossible. The plot below demonstrates that on average from day 14-60, the

hand that did not have the burnvac applied has higher grip strength.



Since baseline values were not available, grip strength was compared from day 14 to day 30 and day 14 to day 60. A mixed model was used with the difference in grip strength from day 14 to days 30 and 60 as the response variable. In both comparing day 14 to day 30 improvement and day 14 to day 60 improvement, applying the burnvac did not significantly increase the grip strength as compared to the control hand.

Mixed model comparing Day 30 - Day 14 grip strength

Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
hand	1	10	0.03	0.8733
vachand	1	10	0.19	0.6695

Mixed model comparing Day 60 – Day 14 grip strength

Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
hand	1	11	2.07	0.1777
vachand	1	11	0.29	0.5987

-Seite aus Datenschutzgründen entfernt-

-Seite aus Datenschutzgründen entfernt-

Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Wake Forest University
Baptist Medical Center
Winston-Salem, NC

Joseph Molnar, MD, PhD
Investigator

Section D - Research Study

Purpose

Despite efforts at preventive education, burn injury continues to be an important source of trauma. Not only may this be a life-threatening problem in patients with large burns, but burn injury to the limbs may result in permanent disability and disfigurement. Bum injury to the hands may result in a patient being unable to work or even care for themselves, representing not only severe morbidity to the patient, but also an economic loss to society. Fortunately, techniques in the last twenty-years of early excision and grafting of burned hands have improved our results, allowing more people to carry on a normal lifestyle. Nonetheless, the patient needing to be skin grafted typically loses six weeks of time off work, hand therapy for one month, and therapy for hypertrophic scamng for six months to one year after injury. In some patients, the resultant hypertrophic scar is not correctable. This scenario is in stark contrast to the patient with a more superficial bum not needing surgery. Such individuals have healed wounds in less than two weeks, retum to work sooner, do not have disfiguring scars and do not need prolonged therapy. Clearly, if there was a way to minimize the depth of the bum, it would yield less morbidity to the patients and minimize the loss to society.

The region surrounding a deep (full thickness) bum is characterized by zones of coagulation, stasis and hyperemia. While the zone of coagulation is the irreversibly damaged center of a bum, the zones of stasis and hyperemia may survive if there is no disruption of the vasculature. Similarly, less deep bums do not have a zone of coagulation and would completely heal if there is no progression of vascular compromise. Yet, bum wounds will often progress during the early days after injury. The etiology of this progression is unclear but may, at least in part, be mediated through edema leading to vascular compression or vascular stretch and occlusion. In addition, edema is known to be harmful to movement of the extremities. Better early management of bum edema of the extremities may aid in rehabilitation and return to work.

A new device, the Vacuum Assisted Closure device (V.A.C., KCI Inc., San Antonio, TX), originally designed for the treatment of chronic wounds, may be able to alter the progressive loss of the bum wound. Initial studies conducted with the V.A.C. in an animal model have hemonstrated profound effect to minimize the zone of injury of burns, while having no significant adverse side effects. The V.A.C. has also been demonstrated to decrease the bacterial count in healing wounds. Since bum wound infection is a major cause of death in the bum patient, this would be another advantage to this mode of therapy. Such a device applied to human burns could potentially decrease the area of tissue loss. In the patient with a burned hand, this might eliminate the need for skin grafting, speed recovery time to hospital discharge and return to work, and eliminate the need for long-term pressure garments to prevent hypertrophic scar. In the case of the patient with a large bum, this could decrease the need for skin grafting and thus allow enough donor sites to allow early coverage. This might not only save time in the hospital, but save lives.

Initial clinical studies with the V.A.C. in acutely burned hands have been presented and form the basis for the broader study (Molnar, et al, 10th Annual Regional Bum Seminar, Chapel Hill, NC, 1997). V.A.C. treated hands were compared to silver sulfadiazine hands in the same patient. The apparent more deeply burned hand was treated with the V.A.C. Measurements including photography, biopsies for depth of injury and reepithelialization, and outcome based on need for surgery by an observer were performed. Biopsies were read by a Amasked≅ dermatopathologist. The initial observations in these ten patients includes the following: *there were no adverse consequences observed with using the V.A.C. in acutely burned hands,* the V.A.C. treated hands appeared less edematous and subjectively appeared less deep. Biopsies had too much variation to show any difference in the treatment methods. Anecdotal scanning laser Doppler studies in two patients suggest improved flow. While this data does not prove the efficacy of the V.A.C., it does suggest that it is safe to use in the acute care setting and may result in a better outcome. Further in depth studies will be necessary to determine this.

The **purpose** of the proposed study is to determine the efficacy and mechanism of the V.A.C. in the management of burned extremities. It is **hypothesized** that the size and depth of the bum wound and rate of bacterial colonization can be minimized by early V.A.C. application. It is also hypothesized that the vascular flow in wounds treated with the V.A.C. will be better than untreated controls. The **significance** of this will be the decrease in morbidity and possibly mortality of bum injury.

Subjects

Potential patients for study inclusion will be drawn from all patients 18 years of age or older admitted to the hospital with bilateral second or third degree bums to the hand. Patients will be excluded if they are seen after 12 hours or if due to the nature of their total injury it is determined that it is impossible to apply the V.A.C. or if they refuse informed consent. Bilateral burned hand patients where one hand is deemed superficial (first degree) will be treated as unilateral hand bums. It is anticipated that the total study will include 50 patients with bilateral hand bums. Duration of treatment will be for 48 hours although clinical follow- up will be at least 3 months. Time to completion of the study will be 2 years.

Procedures

In patients selected according to the above criteria, one hand (left or right) will be chosen for the V.A.C. treatment group based on a predetermined randomization procedure. The other hand (control) will be treated according to the usual institutional regime of twice daily silver sulfadiazine dressing changes. In this manner, each patient serves as his/her own control allowing for normalization of systemic factors, more powerful statistical methods and therefore fewer patients in the study. The following information will be obtained to allow comparison of control (silver sulfadiazine) and V.A.C. treated sides. At all times, the bum physician will be able to take down dressings or the V.A.C. to assess the status of the hands for concerns of perfusion etc. This study should in no way jeopardize the clinical management of the patient. Escharotomies will be performed at the surgeon's discretion and should be appropriately recorded. Similarly, the burn physician can abide by his usual protocols for therapy except that the V.A.C. treated hand cannot undergo range of motion in the first two days.

1. Photography

Photos will provide visual subjective evaluation of the extent of bums, depth, edema, and epithelialization. This information cannot be readily quantified but may be invaluable to retrospectively look for trends and errors in our other measurement systems. It is proposed that standard photographs with a digital camera (Nikon, Coolpix 990, 995, or 4500) be obtained bilaterally of volar and dorsal whole hand as well as close-up views of the digits as well as only the dorsum of the hand metacarpal region. Photographs will be obtained at initiation of the study, 2, 5, 14, 30, and 60 days. **Point of clarification –** in relationship to the Case Report Forms, initiation of study is considered Acute Care Form Day 1, 2 days (48 hrs) is Acute Care Form Day 3, days 5, 14, 30 and 60 are Acute Care Forms Day 5, Day 14, Day 30 and Day 60. At the completion of the study, three experienced surgeons in the field of burn care will review the slides to determine if outcome differences can be seen in the V.A.C. treated side. In addition, a centimeter scale and white balance will be included in the photos to determine surface area of the burn hands.

2. Histology

Biopsies will be obtained for determination of the depth of burn wound, burn wound progression and rate of re-epithelialization in twenty patients at limited participating institutions. They will be obtained using local anesthetic from representative areas of each hand upon initiation of the study, two days, and 5 days. **Point of clarification** - again, in relationship to the Case Report Forms, initiation of study is Day 1 Biopsy Form, two days is Day 3 Biopsy Form and *5* days is Day *5* Biopsy Form. These intervals are chosen based upon animal studies suggesting that these intervals allow evaluation of depth, progression and re-epithelialization. Specimens obtained will be appropriately labeled, fixed in 10% formalin, and treated to Haematoxylon-eosin stain for evaluation by a pathologist Amasked≅ to the treatment method. Depth of injury will be measured by a modified Breslow technique. Re-epithelialization is less readily quantified but will be present or not.

3. Quantitative Bacteriology

Three millimeter punch biopsies will be obtained for quantitative bacteriology upon initiation of the study and at two days when the V.A.C. is removed. **Point of clarification –** in relationship to the Case Report Forms, initiation of study is Day 1 Biopsy Form and two days is Day 3 Biopsy Form. These will be obtained in the manner of the histologic studies in 20 patients at limited participating institutions. Quantitative bacteriology will be conducted in the participating institution in the manner of the usual clinical test.

4. Volume Measurements

Volume measurements will be made of the hands at zero time, two days and 5 days. **Point of clarification** – zero time will be recorded on Acute Care Day 1, two days is Acute Care Day 3 and 5 days is Acute Care Day 5 This will be accomplished by obtaining a standard Baxter 3 liter Medivac Guardian Suction Canister, (Baxter Healthcare, Valencia, CA) and filling it to 2 liters with sterile saline. The hand will be immersed to the proximal wrist crease and the volume displacement measured three times. Laboratory evaluation has shown this measurement to have a standard deviation of 8 ml . This data will allow evaluation of trends of changes in volume (edema) in each hand as well as control vs treatment sides.

5. Scanning Laser Doppler

Limited studies with the Scanning Laser Doppler will be obtained where this methodology is available to assess changes in tissue perfusion. This device is a non-invasive, no contact, measurement device that only requires scanning the hand with a laser beam. Studies will be obtained upon initiation of the study (zero time) (Acute Care Day 1), two days (Acute Care Day 3) and five days (Acute Care Day 5) of each hand.

6. Outcome

Photography as listed above will be used as part of the outcome evaluation since photos at 30 and 60 days will allow assessment of cosmetic result. However, additional measurements will be obtained. First, range of motion measurements will be obtained by therapists at the time of admission when possible, two days, five days, 14 days, 30 and 60 days to compare treated and non-treated sides. **Point of clarification** - in relationship to the Case Report Forms, time of admission data is recorded on Acute Care Day 1, two days data is recorded on Acute Care day 3, and data is recorded on Acute care Day 5, Acute Care Day 14, Acute Care Day 30 and Acute Care Day 60. At the later time intervals pinch and grip strength will be obtained as well. Such measurements are usually obtained in the course of management of the bum hand to evaluate progress. They are a valuable means to assess recovery and often equate to ability to return to work. A masked surgeon knowledgeable in bum care will measure the need for surgery. In this manner, bias for initial treatment and the need for surgery will be eliminated. The need for surgery and areas grafted will be recorded to be evaluated as part of the outcome. In summary, outcome will be measured by need for surgery, areas grafted, rate of return of range of motion and grip strength and general appearance of the hands.

Statistical Analysis

All data obtained in this study will be collected via internet transfer of information to Robert Annechiarico, Ph.D., of the Department of Public Health Sciences of Wake Forest University. Appropriate procedures including a "fire wall" will be in place to protect patient confidentiality. Data thus obtained will be statistically analyzed with the consultation of Timothy Morgan, Ph.D.

Consent Procedure

The subject (or individual from whom consent will be obtained) will be provided a copy of the enclosed informed consent. It will be explained that the purpose of the study is to test a new device for bum care that may limit the progression of bum injury and result in improved burn healing. This study will determine the efficacy of the device as well as help determine the mechanism of the improved healing. The benefit to the subject may be decreased hospital stay, possible elimination of the need for skin grafting, and possible earlier return to normal activities. The risks appear to be minimal including temporary discomfort correctable with sponge adjustments, superficial skin blistering, and the possibility of healing problems at biopsy sites. Methods of treatment of these untoward effects will be discussed and all questions answered.

Severely burned individuals with large body surface area bums and inhalation injury may be included in the study. Such individuals may be too ill to not only provide consent for this study but even to consent to hospital care. Decisions for these individuals are made by a legally responsible person such as a spouse or parent. We would include these individuals in the study since they may represent a significant proportion of the study population and they represent a population that may have the most to benefit from treatment with the device. If the device potentially decreases the need for skin grafting, this could decrease the demand for a limited number of donor sites allowing for earlier skin coverage. This could potentially represent a life-saving benefit of the V.A.C.

Appendices

I. V.A.C. Hand Bum Study Data Forms

II. Range of Motion Documentation Protocol and Data Form

III. Instructions on taking pictures for the Burn V.A.C. Study

IV. Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Bums, Web-Based Data Collection System

Injury Background Form

1. STUDY ID: _ _ - = = –
2. HAND assigned to V.A.C.: 1= left 2= right ☐
3. NAME (first , last) _____
4. Study enrollmentdate ___/___1___
5. Hospital # _____
6. Dominant hand: 1= left 2= right ☐
7. AGE ☐
8. SEX 1=male 2=female ☐
9. Mechanism Injury (select all that apply) 1=hot water 2=hot grease ☐ ☐ ☐ ☐
   (NOTE: chemical and electrical burns excluded) 3=flame
   4=other,specify _____
10. %BSA ☐
11. INHALA-TION INJURY (severity) 0=none 1=mild 2=moderate 3=severe ☐
12. OTHER INJURY (DESCRIBE) _____
13. TIME OF INJURY hh:mm ____:____ am pm (please circle one)
14. DATE OF INJURY ___/___/___
15. PRE-EXISTING DISEASE

a. Diabetes	Yes	No	Other pre-existing disease(s)	
b. Hypertension	Yes	No	e. _____	
c. ETOH	Yes	No	f. _____	
d. Peripheral Vascular Disease	Yes	No	g. _____	

16. Smoking Status

Ever smoked?	Yes No
If Yes, Number of cigarettes/day	_____
Number of years	_____
Currently smoking?	Yes No
If No, year quit	_____

Form Completed by: _____
Date Completed: ___/___/___

Acute Care Form
Day 1

Study ID: _ _ - _ _ _

Name (first,last):_____

Date ___ / ___ / ___

---

1. TIME of V.A.C. placement (hh:mm): ___ : ___ am pm

2. SURGERY required? 1=Yes 2=No ☐ (Note: Specify graft location(s) on Surgery Form)

   If Yes, # of square centimeters? Left hand ☐ Right hand ☐

3. BIOPSY Performed? 1=Yes 2=No ☐

   If yes, time (hh:mm) ___ : ___ am pm (Note: Specify biopsy location on Biopsy Form)

4. ESCHAROTOMIES ? 1=Yes 2=No ☐

   If yes, circle location(s):

Left Hand		Right Hand	
Dorsum	Thenar	Dorsum	Thenar
Hypothenar	Fingers	Hypothenar	Fingers
Forearm	Other _____	Forearm	Other _____

5. VOLUME (cc) left hand ☐ right hand ☐

6. Were any range of motion meaurements taken? 1=yes 2=no ☐

   If yes, please complete the table below.

		V.A.C System						Traditional Splinting				
PROM		T	2	3	4	5		T	2	3	4	5
	MCP											
	PIP											
	DIP											
	TOTAL											
AROM												
	MCP											
	PIP											
	DIP											
	TOTAL											

7. Comments _____

_____

Study: Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Form Completed **by:**_____
Date Completed: ____/____/____

Acute Care Form

Day 2

Study ID: _ _ - _ _ _

Name (first,last): _____

Date: ___ / ___ / ___

---

1. Is surgery required? 1=yes 2=no [ ] (Note: Specify graft location(s) on Surgery Form)

If yes, # of square centimeters ..... left hand [ ] right hand [ ]

2. RANGE OF MOTION

Were any range of motion measurements obtained? 1=yes 2=no [ ]

If yes, please complete the table below. Otherwise, proceed to Question 3.

		V.A.C System					Traditional Splinting				
		T	2	3	4	5	T	2	3	4	5
PROM	MCP										
	PIP										
	DIP										
	TOTAL										
AROM	MCP										
	PIP										
	DIP										
	TOTAL										

3. Comments _____

_____

_____

_____

Study: Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Form Completed by: _____
Date Completed: ___ / ___ / ___

Acute Care Form

Day 3

Study ID: _ _ - _ _ _

Name (first,last) : _____

Date ___ / ___ / ___

---

1. SURGERY required? 1=Yes 2=No ☐ (Note: Specify graft location(s) on Study Surgery Form)

   If Yes, # of square centimeters? left hand ☐ right hand ☐

2. BIOPSY Performed? 1=Yes 2=No ☐

   If yes, time (hh:mm) ___ : ___ am pm (Note: Specify location on Study Biopsy Form)

3. ESCHAROTOMIES ? 1=Yes 2=No ☐ If Yes, circle location (s):

Left Hand		Right Hand	
Dorsum	Thenar	Dorsum	Thenar
Hypothenar	Fingers	Hypothenar	Fingers
Forearm	Other _____	Forearm	Other _____

4. VOLUME (cc) left hand ☐ right hand ☐

5. RANGE OF MOTION

   Were any range of motion measurements taken? 1=yes 2=no ☐

   If yes, please complete the table below. Otherwise proceed to question 6.

		V.A.C System					Traditional Splinting				
PROM		T	2	3	4	5	T	2	3	4	5
	MCP										
	PIP										
	DIP										
	TOTAL										
AROM											
	MCP										
	PIP										
	DIP										
	TOTAL										

6. COMMENTS _____

_____

Study: Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Form Completed by: _____

Date Completed: ___ ___

Acute Care Form
Day 4

Study ID: __ __ - __ __

Name (first,last): _____

Date: ___/___/___

1. Is surgery required? 1=yes 2=no ☐ (Note: Specify graft location(s) on Surgery Form)

If yes, # square centimeters: left hand ☐ right hand ☐

2. COMMENTS _____

Study: Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Form Completed **by:** _____
Date Completed: ___/___/___

Acute Care Form
Day 5

Study ID: _ _ - _ _ _

Name (first,last): _____

Date ___ / ___ / ___

---

1. SURGERY required? 1=Yes ~ = N o [ ] (Note: Specify graft location(s) on Study Surgery Form)

If Yes, # of square centimeters? …….. left hand [ ] …….. right hand [ ]

2. BIOPSY Performed? 1=Yes 2=No [ ]

If yes, time (hh:mm) ___ : ___ am pm (Note: Specify location on Study Biopsy Form)

3. ESCHAROTOMIES ? 1=Yes 2=No [ ] If Yes, circle location (s):

Left Hand		Risht Hand	
Dorsum	Thenar	Dorsum	Thenar
Hypothenar	Fingers	Hypothenar	Fingers
Forearm	Other _____	Forearm	Other _____

4. VOLUME (cc) left hand…… [ ] right hand [ ]

5. RANGE OF MOTION

Were any range of motion measurements taken? 1=yes 2=no [ ]

If yes, please complete the table below. Otherwise proceed to question 6.

		V.A.C System					Traditional Splinting				
		T	2	3	4	5	T	2	3	4	5
PROM	MCP										
	PIP										
	DIP										
	TOTAL										
AROM	MCP										
	PIP										
	DIP										
	TOTAL										

6. COMMENTS _____

_____

Study: Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Form Completed **by:** _____
Date Completed: ___/___/___

Follow-up Outcome Form
Day 14 (post-injury)

Study ID:

Name (first,last): _____

Date of Day 14 evaluation: ___ / ___ / ___

---

1. Has a hand surgery been performed since Day 5? 1=yes 2=no ☐ (Note: specify graft location on Surgery Form)

   If Yes, Date: ___ / ___ / ___

   # of square centimeters: left hand ☐ right hand ☐

2. Is hand surgery now required? 1=yes 2=no ☐

   If yes, # of square centimeters: left hand ☐ right hand ☐ (Note: specify graft location On Surgery Form)

3. Was range of motion assessed today? 1=yes 2=no ☐

   If yes, please complete the table below. Otherwise proceed to question 4

		V.A.C System					Traditional Splinting				
		T	2	3	4	5	T	2	3	4	5
PROM	MCP										
	PIP										
	DIP										
	TOTAL										
AROM	MCP										
	PIP										
	DIP										
	TOTAL										

4. Was grip strength assessed today? 1=yes 2=no ☐

   If yes, please complete the section below. Otherwise, proceed to question 5.

	V.A.C hand	Trad'l hand
Lateral pinch		
3 jaw pinch		
Grip strength		

5. COMMENTS _____

_____

Study: Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Form Completed by: _____
Date Completed: ____/____/____

Follow-up Outcome Form
Day 30 (post-injury)

Study ID: _ _ - _ _ _

Name (first,last): _____

Date of Day 30 evaluation: ___ / ___ / ___

---

1. Has a hand surgery been performed since Day 14? 1=yes 2=no [ ] → → → (Specify graft location(s) on Surgery Form)

   If Yes, date: ___ / ___ / ___

   # of square centimeters left hand [ ] right hand [ ]

2. Is hand surgery now required? 1=yes 2=no [ ] → → → (Specify graft location(s) on Surgery Form)

   If yes, # of square centimeters left hand [ ] right hand [ ]

3. Was range of motion assessed today? 1=yes 2=no [ ]

   If yes, please complete the table below. Otherwise proceed to question 4

		V.A.C System					Traditional Splinting				
		T	2	3	4	5	T	2	3	4	5
PROM	MCP										
	PIP										
	DIP										
	TOTAL										
AROM	MCP										
	PIP										
	DIP										
	TOTAL										

4. Was grip strength assessed today? 1=yes 2=no [ ]

   If yes, please complete the section below. Otherwise, proceed to question 5.

	V.A.C.	Traditional
Lateral pinch		
3 jaw pinch		
Grip strength		

5. COMMENTS _____

_____

Study: Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Form Completed by: _____
Date Completed: ___ / ___ / ___

Follow-up Outcome Form
Day 60 (post-injury)

Study ID: _ _ - _ _ _

Name (first,last): _____

Date of Day 60 evaluation: ___ / ___ / ___

---

1. Has a hand surgery been performed since Day 30? 1=yes 2=no [ ] → → → (Specify graft location(s) on Surgery Form)

   If Yes, date: ___ / ___ / ___

   # square centimeters: left hand [ ] right hand [ ]

2. Is hand surgery now required? 1=yes 2=no [ ] → → → (specify graft location(s) on Surgery Form)

   If yes, # square centimeters left hand [ ] right hand [ ]

3. Was range of motion assessed today? 1=yes 2=no [ ]

   If yes, please complete the table below. Otherwise proceed to question 4

		V.A.C System					Traditional Splinting				
		T	2	3	4	5	T	2	3	4	5
PROM	MCP										
	PIP										
	DIP										
	TOTAL										
AROM	MCP										
	PIP										
	DIP										
	TOTAL										

4. Was grip strength assessed today? 1=yes 2=no [ ]

   If yes, please complete the section below. Otherwise, proceed to question 5.

	V.A.C hand	Trad'l splint hand
Lateral pinch		
3 jaw pinch		
Grip strength		

5. COMMENTS _____

_____

Study: Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Form Completed by: _____
Date Completed: ____ / ____ / ____

Biopsy Form

Study ID: _ _ - _ _ _

Name (first,last): _____

Date of biopsy: ___ / ___ / ___

Time of biopsy (hh:mm) ___:___ am pm

Please indicate on the hand graphs below the location of biopsies taken by marking area(s) with an X, or by shading in the area. Also record the location in the table below using the corresponding code(s) on the hands. For fingers, the possible codes are p1,p2,and p3. If a biopsy was taken at the dorsum or volar, place an X in the appropriate cell (dorsum: left back or right back, volar: left palm or right palm).

	Left back	Left palm side	Right back	Right palm side
Thumb				
Index				
Middle				
Ring				
Small				
Dorsum				
Volar				

BIOPSY RESULTS

Bacteria count:_____

Comments:, _____

_____

_____

Study: Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Form Completed by: _____

Date'Completed: ____/____/____

Surgery Form

Study ID: _ _ - - - -

Name (first,last): _____

Date of surgery___/___/___

Time of surgery (hh:mm) ___:___ am pm

Please indicate on the hand graphs below the location of surgeries done by marking area(s) with an X, or by shading in the area. Also record the location in the table below using the corresponding code(s) on the hands. For fingers, the possible codes are p1,p2,and p3. If a surgery was done at the dorsum or volar, place an X in the appropriate cell (dorsum: left back or right back, volar: left palm or right palm).

	Left back	Left palm side	Right back	Right palm side
Thumb				
Index				
Middle				
Ring				
Small				
Dorsum				
Volar				

# of square centimeters

left hand: _____

right hand: _____

Surgery comments

_____

_____

_____

_____

_____

Study: Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Form Completed by: _____

Date Completed: ___/___/___

Study Termination Form

Study ID: _ _ - _ _ _

Name (first,last): _____

Date: ___ / ___ / ___

Hospital discharge date: ____/____/____

Death date: ____/____/____

Comments: _____

_____

_____

_____

Study: Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Form Completed by: _____
Date Completed: ____/____/____

Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Outcome Documentation Form Protocol
Wake Forest University/ Baptist Medical Center
Principal Investigator: Joseph Molnar, MD, Ph.D.
Data Collection Form prepared by Troy Powell, OTR/L

Range of Motion Documentation

Range of motion measurements of both the traditionally treated hand and the hand treated with the Vacuum Assisted Closure System (V.A.C.) should be obtained. Passive range of motion (PROM) and active range of motion (AROM) measurements should be obtained at time of admission (if possible), 2 days post-injury, 14 days post-injury, 30 days post-injury and 60 days post-injury. Measurements should include the interphalangeal joint of the thumb as well as the metacarpal phalangeal joints (MCP), proximal interphalangeal joints (PIP), and distal interphalangeal joints (DIP) of each digit and should be recorded in the appropriate columns.

The ROM measurements should be recorded in isolated joint fashion. For example, when assessing MCP joint ROM, measure joint flexion with the MCP flexed and the PIP and DIP extended, and when measuring PIP joint flexion, measure the joint flexed with the MCP and DIP extended, etc. ROM should be recorded with neutral extension of the joint considered 0 degrees. The "Total" row offers an area to record the sum of the individual MCP, PIP and DIP ROM measurements. In order to preserve consistency among data collectors please record the measurements according to the following column legend.

T= Thumb
2= Index finger
3= Long finger
4= Ring finger
5= Little finger

Strength Assessment Documentation

The final collection dates for the study (30 days post-injury and 60 days post-injury) require strength assessments. Lateral pinch (key pinch), 3-jaw chuck pinch, and grip strength should all be assessed with calibrated pinch gauges and dynamometers. Dynamometer results should be obtained with the instrument on the third setting. Three results of each test should be obtained at each time and the average of the three results should be recorded in the appropriate blank.

Lateral pinch should be assessed by measuring the strength of thumb opposition to the lateral surface of the 2nd finger. Three-jaw chuck pinch should be assessed measuring the strength generated with 2nd and 3rd digits opposed to the thumb.

For any ad itional questions, please contact Troy Powell, OTR/L at (336) 716-3350 for clarification. Thank you for your participation.

Last updated 4 June 2001

Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Outcome Documentation Form

Wake Forest University Baptist Medical Center

Principal Investigator: Joseph Molnar, MD, Ph.D.

Outcome Documentation Form prepared by Troy Powell, OTR/L

(Addressograph)

Patient Name: _____ Age: _____ Date of Admission: _____ Dominant UE: _____

V.A.C. System

PROM

	At time of admission					2 days post-injury					14 days post-injury					30 days post-injury					60 days post-injury				
	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5
MCP																									
PIP																									
DIP																									
Total																									

AROM

	At time of admission					2 days post-injury					14 days post-injury					30 days post-injury					60 days post-injury				
	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5
MCP																									
PIP																									
DIP																									
Total																									

Lateral Pinch: _____ Lateral Pinch: _____ Lateral Pinch: _____

3 Jaw Pinch: _____ 3 Jaw Pinch: _____ 3 Jaw Pinch: _____

Grip Strength: _____ Grip Strength: _____ Grip Strength: _____

Traditional Splinting

PROM

	At time of admission					2 days post-injury					14 days post-injury					30 days post-injury					60 days post-injury				
	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5
MCP																									
PIP																									
DIP																									
Total																									

AROM

	At time of admission					2 days post-injury					14 days post-injury					30 days post-injury					60 days post-injury				
	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5	T	2	3	4	5
MCP																									
PIP																									
DIP																									
Total																									

Comments _____

Lateral Pinch: _____ Lateral Pinch: _____ Lateral Pinch: _____

3 Jaw Pinch: _____ 3 Jaw Pinch: _____ 3 Jaw Pinch: _____

Grip Strength: _____ Grip Strength: _____ Grip Strength: _____

Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Web-Based **Data** Collection System

Due to the location of the clinics participating in this trial, we felt it best to develop a web-based data entry and reporting system for this project. Each clinic needs only a recent version of either Microsoft's Internet Explorer or Netscape's Navigator web browser to interact with the system. Basic instructions on how to get to and navigate the application are given below.

Step 1: On the client machine, start any recent version of Internet Explorer or Netscape Navigator, and point it to the following URL: http://www.burnvac.org

The web site contains some basic information about the VAC and this project as public information. After browsing the site to familiarize yourself with what information is contained there. In the upper right hand corner of the screen are three (3) buttons:

Links: Contains a list of web-based resources that offer additional information about this study or its science.

Clinic Login: Allows eachclinic to login and access the data entry system.

Contact Us: This link presents the user with a small questionnaire that can be completed, requesting contact information.

Step 2: Clinic Login. Clicking on the "Clinic Login" button will bring up a page that contains username and password fields and a "Login" button. Each clinic will be providedunique usernames and passwords for each person who will be interacting with the system. It's important the no one give out their username and password, as all data entry or edits will be logged to the username and password used during login. For the sake of this test, you can use the phrase "btest" as both the username and password.

Upon successful entry of the username and password, the user is presented with a screen acknowledging his login and displaying some basic demographics about himself, his clinic and patient status. Additional navigation options are now listed across the top of the screen.

Reporting: Display a series of reports outlining current patient status and recruitment.

Data Entry: Access the data entry portion of the system

Participating Clinics: Lists the current names and contact information of the P.I. at each clinic.

Newsletter: Contains current and past issues of the study newsletter.

Contact Us: Pulls up the same contact page mentioned above.

Logout: Each time a user logs into the web site, certain information is stored locally on the client system. It is recommended that the user logout prior to exiting the application so that this information is removed.

Help: Online help will be developed to assist the user with his interactions with the site.

Clicking on "Data Entry" will bring up the main menu for data entry. The user is presented with options down the left hand side of the screen. If the user wants to retrieve information that has

been previously entered into the system, the participant's Study ID (SID) can be entered into the field available. Pressing the "Recall Patient" button will retrieve information about the patient, should they actually exist in the system.

Other options include the ability to enroll new patients into the study, as will as a logout function. We will discuss patient enrollment in detail below.

Step 3: Patient Enrollment

In order to enroll a patient into the study, they must meet the basic eligibility criteria of the project and have signed an Informed Consent form. If they have completed these requirements, they can be entered into the application. Do so by clicking the Patient Enrollment link on the left hand side. This will present you with a form that must be completed prior to going further in the process. This forms collects basic patient and injury information. Upon completion of this form, the user will be able to proceed to the next step of enrollment. The second phase will collect basic eligibility requirements. Again, upon completing this page the user may proceed by clicking the button at the bottom of the screen. The next page will verify that the patient is in fact eligible for the study. If the participant is not eligible, a message stating this fact is printed on the screen and the randomization process is stopped. If the participant is eligible, the user is requested to enter some basic information that was obtained within the randomization envelope. Upon completion of this step, the participant will be officially in the study.

After completion of the study enrollment form, you will be,taken to a patient summary screen which will contain navigation links to each of the daily data collection forms. Clicking on one of these forms will bring up that form, along with any data that may have been saved during previous sessions.

Step 4: Follow-up Visits

Once a participant has been enrolled, accessing the patient's data is as simple as entering their study id in the Recall Patient field and pressing the "recall" button. If the patient is found, the patient summary is displayed and access to the daily data collection forms is available. Click on the daily form you wish to enter (or correct) and the form is displayed, along with any data that may have already existed. After entering or making any changes, simply press the save'button at the bottom of the screen.

Instructions on taking pictures for the BurnVac **study**
using the Nikon *990*

I. Setting camera for picture

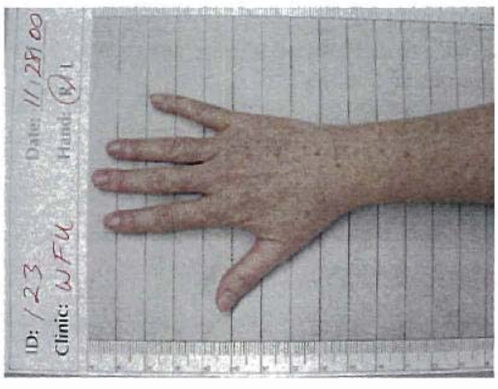
1. **Turn** camera on by rotating dial on top of camera to the " Msetting:
2. Make sure you have enough room on the Compact Flash (CF) card to take the number of pictures needed. If not, please download the pictures on the CF card and then delete them **from** the card.
3. Make sure the picture quality setting of "HI" appears in the bottom right comer of display. If it does not, please follow directions in section II, below.
4. Set flash to auto. The word "Auto" **will** appear beside a lightening bolt icon on the top LCD display. If it does not, press the middle button underneath the main display screen on the back of the camera. The button has a lightening bolt and an eye on it. Keep pressing it until "Auto" appears.
5. Place backdrop underneath hand so that the fingers point towards the header information on the backdrop.
6. **Rotate** camera lens towards hand.
7. Orient the camera so that the hand is horizontal.in the display, with the backdrop heading visible.
8. Using "W" (wide angle), zoom out as far as the camera will go.
9. Standing directly over the hand, raise or lower the camera and adjust the angle of the lens so that the backdrop fills in the display area. NOTE: The entire backdrop will **NOT** "fit" into the display area. Be sure that the header information and at least on of the centimeter scales are in the the picture.
10. Press shutter release button half way and hold to auto focus.
11. Press the shutter release button all the way down to take picture

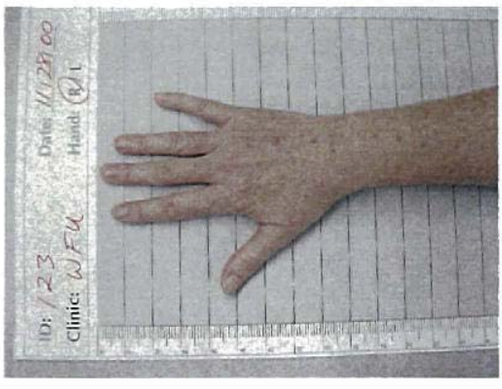
NOTE: The camera will need approximately 30 seconds to save this new image to the CF card so, during this time, please do not attempt to take another picture or use **any** other controls on the camera until the picture has been saved. Once the picture has been saved to the CF card, the number in the bottom right comer of both displays will be decremented by one, representing the number of pictures the CF card has room to store.

II. Setting the picture quality to "HI"

1. Press the "Qual" button underneath the **display** on back of the camera until "HI" appears in the display
2. **If "3.2"** appears above the word "HI" press and HOLD the "Qual" button and rotate the wheel on top of the camera - near your right thumb – until nothing appears over the word "HI."

III. Picture Examples





Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Outcome Documentation Form protocol
Wake Forest University / Baptist Medical Center
Principal Investigator:.Joseph A. Molnar, MD, PhD

Range of Motion Documentation

Range of motion measurements of both the traditionally treated hand and the hand treated with the Vacuum Assisted Closure System (V.A.C.) should be obtained. Passive range of motion (PROM) and active range of motion (AROM) measurements should be obtained at time of admission (if possible) (Acute Care Day 1 case report form), 2 days post-injury (Acute Care Day 3 case report form), 5, 14, 30 and 60 days post-injury (see case report forms Acute Care Day 5, Day 14, Day 30, and Day 60). Measurements should include the interphalangeal.joint of the thumb as well as the metacarpal phalangeal joints (MCP), proximal interphalangealjoints (PIP), and distal interphalangeal joints (DIP) of each digit and should be recorded in the appropriate columns.

The ROM measurements should be recorded in isolated joint fashion. For example, when assessing MCP joint ROM, measure joint flexion with the MCP flexed and the PIP and DIP extended, and when measuring PIP joint flexion, measure the joint flexed with the MCP and DIP extended, etc. ROM should be recorded with the neutral extension of the joint considered 0 degrees. The "Total" row offers an area to record the sum of the individual MCP, PIP and DIP ROM measurements. In order to preserve consistency among data collectors please record the measurements according to the following column legend.

T = Thumb
2 = Index finger
3 = Long finger
4 = Ring finger
5 = Little finger

Strength Assessment Documentation

The final collection dates for the study (14, 30 and 60 days post-injury) require strength assessments. Lateral pinch (key pinch), 3-jaw chuck pinch, and grip strength should all be assessed with calibrated pinch gauges and dynamometers. Dynamometer results should be obtained with the instrument on the third setting. Three results of each test should be obtained with the instrument on the third setting. Three results of each test should be obtained at each time and the average of the three results should be recorded in the appropriate blank.

Lateral pinch should be assessed by measuring the strength of thumb opposition to the lateral surface of the 2nd finger. Three-jaw chuck should be assessed measuring the strength generated with the 2nd and 3rd digits opposed to the thumb.

Evaluation of the Efficacy of the V.A.C. on Management of Acute Hand Burns

Web-Based Data Collection System

Due to the location of the clinics participating in this trial, we felt it best to develop a web-based data entry and reporting system for this project. Each clinic needs only a recent version of Microsoft's Intemet Explorer web browser to interact with the system. Basic instructions on how to get to and navigate the application are given below.

Step 1: On the client machine, start any recent version of Intemet Explorer and point it to the following URL: http://www.bumvac.org

The website contains some basic information about the VAC and this project as public information. After browsing the site to familiarize yourself with what information is contained there. In the upper right hand comer of the screen are three (3) buttons:

Links: Contains a list of web-based resources that offer additional information about this study or its science.

Clinic Login: Allows each clinic to login and access the data entry system.

Contact Us: This link presents the user with a small questionnaire that can be completed, requesting contact information.

Step 2: Clinic Login.

Clicking on the "Clinic Login" button will bring up a page that contains username and password fields and a "Login" button. Each clinic will be provided unique usernames and passwords for each person interacting with the system. After receiving your UserID and Password, you will need to sign on and change your password for security purposes. It is important that no one give out their username and password, as all data entry or edits will be logged to the username and password during login.

Upon successful entry of the username and password, the use is presented with a screen acknowledging his login and displaying some basic demographics about himself, his clinic and patient status. Additional navigation options are now listed across the top of the screen.

Reporting: This area is subject to change and users will be notified when new subject 'matter is entered. (Currently, the reporting are contains information on camera settings.)

Data Entry: Access the data entry portion of the system

Participating Clinics: Lists the current names and contact information of the P.I. at each clinic.

Newsletter: Contains current and past issues, of the study newsletter.

Contact Us: Pulls up the same contact page mentioned above.

Last updated February 10,2003

Logout: Each time a user logs into the web site, certain information is stored locally on the client system. It is recommended that the user logout prior to exiting the application so that this information is removed.

Help: Lists names, addresses, phone numbers and email addresses of contact people.

Clicking on the "Data Entry" will bring up the main menu for data entry. The user is presented with options down the left hand side of the screen. If the user wants to retrieve information that has been previously entered into the system, the participant's Study ID (SID) can be entered into the field available. Pressing the "Recall Patient" button will retrieve information about the patient, should they actually exist in the system.

Step 3: Patient Enrollment

In order to enroll a patient into the study, they must meet the basic eligibility criteria of the project and have signed an Informed Consent form. If they have completed these requirements, they can be entered into the application. Do so by clicking the Patient Enrollment link on the left hand side. This will present you with a form that must be completed prior to going further in the process. This form collects basic patient and injury information. Upon completion of this form, the user will press the "Continue to Next Step" button. The second phase will collect basic eligibility requirements. Again, upon completing this page the user may proceed by clicking the button at the bottom of the screen. The next page will verify that the patient is in fact eligible for the study. (If the participant is not eligible, a message stating this fact is printed on the screen and the randomization process is stopped.) If the participant is eligible, the user is requested to enter some basic information that was obtained from within the randomization envelope. After entering this information, the system will ask you to verify the information entered. If all information from the randomization envelope is entered correctly, verify by pressing the button. *(Note: Be sure to print page with randomization information you entered. You will not be able to go back to the page for any corrections or updates once it is entered.)*

After completion of the study enrollment form, you will be taken to a patient summary screen which will contain navigation links to each of the daily data collections forms. Clicking on one of these forms will bring up that form, along with any data that may have been saved during a previous session. *(On all forms, with the exception of the randomization form, you may go back and edit/correct information as needed. Be sure to print out form from computer after entering data.)*

Step 4: Follow-up Visits

Once a participant has been enrolled, accessing the patient's data is as simple as entering their study id in the Recall Patient field and pressing the "recall" button. If the patient is found, the patient summary is displayed and access to the daily data collection forms is available. Click on the daily form you wish to enter (or correct) and the form is displayed, along with any data that may have already existed. After entering or making any changes, simply press the "Submit" button at the bottom of the screen.

Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Trial Applying Subatmospheric Pressure to Acute Hand Burns: An Interim Report

J. A. Molnar, MD, Ph.D., D. M. Heimbach, MD, E. E. Tredget, MD, J. M. Still, MD, A. Luterman, MD, D. D. Loranzo, MD, D. W. Mozingo, MD

Purpose: Present management of the burn wound is primarily directed at preventing infection but does little to prevent burn wound progression or the inflammatory response. The present study was designed to evaluate the effect of subatmospheric pressure on burn wound progression and hand function when applied to acutely burned hands.

Methods: All procedures were approved by institutional review boards of the involved centers. The study design was prospective, randomized, controlled, blinded, multicenter and web-based. Adult patients with bilateral thermal hand burns treated less than 24 hours were selected for evaluation, as each patient could be their own control. One of the patient's hands were randomized to the treatment group (-125 mmHg pressure for 48 hours as applied by V.A.C 8 , K.C.I. Inc., San Antonio, TX) and the other to the control treatment of silversulfadiazine (SSD). Specifically designed backgrounds were used to take standardized digital photos using the same model camera at each center. Adobe photoshop8 was used to correct color based on internal standard gray scale. Sigma scan8 was used by the blinded principal investigator to determine the area of the bum at strategic time points to determine rate of healing of the bum. Volume of the hands was determined by fluid displacement. Range of motion, grip and pinch strength of the hands were obtained at regular intervals and data were collected on the need for escharotomies and skin grafting. The present report is an interim report of the first 23 patients with evaluable data to 30 days of a 60 day study.

Results: Age range was 20-70 years (mean = 46). Percent body surface area ranged from 5-40% (mean = 16%). Interim statistical analysis accounted for repeated measures in the same patient for mixed effects models constructed to control for important covariates while gauging the significance of the treatment. There was a significant difference in burn size at 3 days ($p < 0.09$) and 5 days ($p < 0.04$) but not at 14 days. Hand edema was significantly decreased ($p < 0.01$). There was no measurable difference in range of motion, grip or pinch strength. There were no discernable complications with VAC treatment of the acute burn.

Conclusions: Subatmospheric pressure treatment of acute hand bums appears to minimize burn wound progression and decrease edema. Further studies will be needed to determine the optimal length of treatment and clinical significance.

-Seite aus Datenschutzgründen entfernt-

-Seite aus Datenschutzgründen entfernt-

Studie VAC 2001-03

VAC 2001-03.xlsx

Site Number	Patient Number	Visit date	Randomization	Date of Randomization	Compression Therapy Type	Other Compression Therapy Type
1001	1001	19Okt2001	Control	19Okt2001	Four Layer Wrap	
1013	1121	17Okt2002	Control	17Okt2002	Knee High Compression Stocking	
1013	1122	17Okt2002	VAC	17Okt2002	Four Layer Wrap	
1013	1124	3Apr2003	VAC	3Apr2003	Four Layer Wrap	
4006	1085	7Jun2002	Control	7Jun2002	Four Layer Wrap	
4006	1086	20Dez2002	VAC	20Dez2002	Other	cotton compression coban
4008	1097	4Jun2002	VAC	4Jun2002	Four Layer Wrap	
8003	1073	30Okt2002	VAC	30Okt2002	Short Stretch Bandage	
8003	1074	2Dez2002	Control	2Dez2002	Short Stretch Bandage	
8003	1075	13Dez2002	Control	13Dez2002	Short Stretch Bandage	
8003	1076	11Jul2003	VAC	11Jul2003	Other	none required/pt on vac tx
8003	1077	9Sep2003	Control	9Sep2003	Short Stretch Bandage	Short Stretch Bandage

Tab: Random

Site Number	Patient Number	Visit date	Enrollment Date (Date of Informed Consent)	Date of Birth	Sex	Height (Inches)	Weight (Lbs)	Race
1001	1001	17Okt2001	17Okt2001	4Dez1946	M	68	439	Caucasian
1013	1121	11Okt2002	11Okt2002	14Apr1940	F	61	223	Caucasian
1013	1122	11Okt2002	11Okt2002	19Dez1923	M	72	200	Caucasian
1013	1124	3Apr2003	3Apr2003	6Sep1935	M	71	166	Caucasian
4006	1085	30Mai2002	7Jun2002	6Aug1951	F	69	330	Caucasian
4006	1086	20Dez2002	20Dez2002	18Aug1961	F	69	328	Caucasian
4008	1097	31Mai2002	31Mai2002	13Sep1916	F	63	211	Caucasian
8003	1073	30Okt2002	30Okt2002	20Feb1930	M	69	236	Hispanic
8003	1074	26Nov2002	26Nov2002	10Mai1919	F	60	180	Caucasian
8003	1075	13Dez2002	13Dez2002	24Aug1922	F	62	216	African American
8003	1076	3Jul2003	3Jul2003	13Aug1936	M	70	185	African American
8003	1077	4Sep2003	4Sep2003	26Sep1936	M	74	180	African American

Demog: 1/2

Smoking	Smoking Duration (years)	Cigarettes per Day	Date of Last Cigarette	Diabetes	Diabetes Duration (years)	Alcohol
Past Smoker	1		1Jun1989	Unspecified	3	None/Abstain
Past Smoker	20		1Jul1978	None		Light
Past Smoker	20		1Jul1982	None		None/Abstain
Current Smoker	30	20		None		None/Abstain
Current Smoker	35	30		None		Light
Current Smoker	23	20		None		Light
Never Smoked				Unspecified	2	None/Abstain
Past Smoker	30		1Jul1987	None		Light
Past Smoker	2		1Jul1945	None		Moderate
Never Smoked				Unspecified	10	Light
Never Smoked				None		None/Abstain
Current Smoker	46	2		None		Light

Demog (2/2)

Site Number	Patient Number	Adverse Event	Onset Date	Severity	Relationship to Therapy
1001	1001	skin graft failed	17Dez2001	Moderate	Unrelated
1013	1122	RIGHT LOWER LEG WOUND INFECTION	24Okt2002	Severe	Probable
1013	1122	RIGHT LOWER LEG CELLULITIS	23Dez2002	Severe	Unrelated
1013	1124	ATRIAL FIBRILLATION WITH RVR	10Apr2003	Moderate	Unrelated
4006	1085	Broken toe R foot	12Jul2002	Mild	Unrelated
4006	1085	STASIS DERMATITIS RASH	16Jul2002	Mild	Unrelated
4006	1085	BROKEN TOE RT FOOT	12Jul2002	Mild	Unrelated
4006	1085	STASIS DERMATITIS RASH	16Jul2002	Mild	Unrelated
4006	1086	Wound Infection: culture 6-24-2003 positve	8Jul2003	Mild	Unrelated
4008	1097	HEMOPHYSIS	2Jul2002	Mild	Unrelated
4008	1097	SKIN CANCER REMOVED	29Jul2002	Mild	Unrelated
4008	1097	FALL	21Jul2002	Mild	Unrelated
4008	1097	PARANYCHIA MEDIAL NAIL FOLD R GREAT TOE	10Jun2002	Mild	Unrelated
4008	1097	DIARRHEA	12Jun2002	Moderate	Unrelated
4008	1097	ACUTE ISCHEMIA L LEG	11Nov2002	Moderate	Unrelated
8003	1073	Squamous cell carcinoma	30Okt2002	Severe	Unrelated
8003	1074	UNABLE TO TOLERATE PROFORE DRSG	12Jan2003	Mild	Probable
8003	1075	Hosp for infection ulcer sites Left	21Jan2003	Moderate	Probable
8003	1075	Debridement and pulse irrigation ulcer sites Left	22Jan2003	Moderate	Probable
8003	1075	EXTRACTING OF 30 TEETH	12Sep2002	Mild	Unrelated
8003	1077	reinjury to graft site	11Jul2004	Mild	Unrelated

AE (1/2

If UNRELATED, specify known cause	Action Taken	Outcome	Outcome Date	SAE?
Drsg change orders not followed by Nrsg home staff	Discontinued therapy	Recovered w/ sequelae	17Dez2001	No
	Interrupted therapy	Recovered		Yes
	Rx therapy	Recovered	27Dez2002	Yes
	Rx therapy	Recovered		Yes
R 5th toe Broke tripped over cane	None	Stabilized	17Jul2002	No
stasis dermatitis	Rx therapy	Stabilized	27Aug2002	No
RT 5TH TOE TRIPPED OVER CANE	None	Stabilized	17Jul2002	No
STASIS DERMATITIS	Rx therapy	Stabilized	27Aug2002	No
related to patient non follow up and cares	Rx therapy	Recovered	18Jul2003	No
	None	Stabilized	20Aug2002	No
	None	Stabilized	29Jul2002	No
	None	Recovered	5Aug2003	No
	Rx therapy	Recovered	14Jun2002	No
POSSIBLY FROM ATB ORDERED OMNICEF	None	Recovered	14Jun2002	No
	None	Stabilized	16Nov2002	Yes
	Discontinued therapy	Recovered	7Nov2002	Yes
	Rx therapy	Recovered	12Jan2003	No
	Interrupted therapy	Not yet Recovered	29Jan2003	Yes
	Interrupted therapy	Recovered	22Jan2003	No
	None	Stabilized	12Sep2002	No
fell off ladder	None	Unknown		No

AE (212)

Site Number	Patient Number	Date of Birth	SAE_SEX	SAE_WT
1013	1122	[redacted]	2	200,00
1013	1122	[redacted]	2	
1013	1124	[redacted]	2	166,00
4008	1097	[redacted]	1	95,00
4008	1097	[redacted]	1	95,00
8003	1073	[redacted]	2	107,00
8003	1075	[redacted]	1	216,00
8003	1075	[redacted]	2	113,00
8003	1075	[redacted]	1	216,00
8003	1075	[redacted]	1	216,00

SAE (1/10)

Description of Serious Adverse Event	Visit date/time
WOUND INFECTION RT MEDIAL MALLEOLUS	24Okt02:00:00:00
ADMITTED FOR CELLULITIS AND SUPERFICIAL ULCERATION AROUND AREA OF SKINGRAFT SKIN GRAFF IS 100 PERCENT TAKE	23Dez02:00:00:00
A FIBRILLATION WITH RVR	19Nov03:00:00:00
L LEG ACUTE ISCHEMIA AND CHRONIC INFRAPOPLITEAL OCCLUSIVE DISEASE	11Nov02:00:00:00
R LOWER LIMB THROMBUS	21Nov02:00:00:00
10/30/02 RANDOMIZED TO VAC TX BIOPSY OF WD DONE PRIOR TO VAC TX BX SQUAMOUS CELL CARCINOMA REPORT RECEIVED ON 11/1/02 VAC THERAPY D/CD AT THAT TIME. BX ON 11/7/02. 13 SPECIMANS	01Nov02:00:00:00
Hospitalization due to infection of study wound after STSG	21Jan03:00:00:00
PT ADMITTED TO HINES VA HOSP POST DC FROM HVA PT PRESENTED WITH HYPOTENSION LETHERGY DC BP DID NOT RESPOND TO IV FLUIDS PT TO ER THEN ADMITTED FOR HYPOTENSION RO SEPSIS	09Okt02:00:00:00
Hospitalization due to infection of study wound after STSG	21Jan03:00:00:00
Hospitalization due to infection of study wound after STSG	21Jan03:00:00:00

SAE (2/10)

V.A.C. Sponge Type or Primary Dressing Type, Other Specify	PT_INIT	Therapy Type	SAE_TIME	SAE Time Unit	V.A.C. Cycle	V.A.C. Pressure Setting (mmHg)	Outcome, Other Specify
POLYURETHANE FOAM	[redacted]	2	0	m	Continuous	125	
	[redacted]	2	28	d	NA		
MEDIUM	[redacted]	2		n	Continuous	125	
NONE	[redacted]			n	NA		
	[redacted]						
LARGE	[redacted]	2	35	h	Continuous	125	SECOND BX NEGATIVE
not applicable	[redacted]	1		n	NA		
	[redacted]	1		n	NA		
not applicable	[redacted]	1		n	NA		
not applicable	[redacted]	1		n	NA		

V.A.C. Sponge Type or Primary Dressing Type	AE_DR_OT	Check if Ongoing	VAC_NA	Dressing Change Schedule	VACMETER	RX/Treatment Description used to Treat SAE	TX_DESC3
Black/Granufoam	Q 2-3 DAYS	0	0	7	130	4 MU IVP Q6HX4	
	Q 3 DAYS	0	1	7		UNASYN 3GM IV Q 6 HOURS	
Black/Granufoam		0	0	4		10MG IV X2	
		0	1			5000 MBOLUS 1000 U/HR IV	90 MG; SQ; Q12°
		0	0				
Black/Granufoam		0	0	4	35		
Other	q week	0	1	7		Drsg for study ulcer moist cov	10mg IV X2 doses
		0	1			VANCOMYCIN IN 1500 CC	
Other	q week	0	1	7		Bid ulcer site drsg change	4.5gm IV Q8 degrees
Other	q week	0	1	7		ulcer drsg change	

SAE (4/10)

Alternative Causality, Other Specify	SAEWT_U	Alternative Causality	Relevant Medical History that may Explain SAE Occurrence 1	REL_HX_3	TX_DESC2	SAE_TX_2
INFECTION	lb	Other	KNOWN HISTORY OF VENOUS STASIS		600 MG IVPQ8HX3	CLINDAMYCIN
		Underlying Disease	HX OF KNOW VENOUS STASIS ULCER		AUGMENTIN ONE TAB BID	
	lb	Unknown			50MG PO BID	LOPRESSOR
	kg	Underlying Disease	HX VENOUS STASIS		400 MG; PO; QD	TEQUIN
	kg		HX VENOUS STASIS	DVT 11-NOV-02		
	kg	Underlying Disease	5 YR HX VENOUS STASIS ULCER LLE			
	lb	Underlying Disease	Venous insufficiency HTN PVD		2 tabs q4 prn	Tylenol with codeine 3
	kg		DENTAL SURGERY 12/Sep/2002 30 TEETH EXTRACTED		VANCOMYCIN IV	
	lb	Underlying Disease			antibiotic IV 2.25gm Q12 degre	Piperacil Tazobactam
	lb	Underlying Disease			454gm 1 jar bid ulcer drsg cha	Hydrophelic Peholatum

SAE (5/10)

SAE_TX_1	Alternative Causality, Underlying Disease	Outcome	SAE_TX_3
PENICILLIN G		Hospitalization	
	VENOUS STATIS ULCERS	Recovery	
LOPRESSOR		Recovery	
HEPARIN	DVT	Hospitalization	LOVENOX
		Hospitalization	
		Other	
Transgel Drsg	PVD	Hospitalization	Lasix
Silvadene	PVD	Hospitalization	Piperacil Tazobactam
Papain urea ointment	PVD	Hospitalization	

SAE (6/10)

Relevant Laboratory	Non-Drug TX for SAE	Relevant Medical History that may Explain SAE Occurrence 2
PATIENT TURNED OFF VAC AND LEFT SPONGE IN PLACE		
PT RANDOMIZED TO VAC TX ARM	TELFA DRSG TO R UPER DENORSITE PRN MELGISORB WITH	
PT HAS A FIB WITH RVR ON APRIL 02, 2002 PRIV TO SIGNING ICF.	NONE	
		HX ATRIAB FIBRILLATION
	R LOWER LEG THROMBECTOMY INSERTION OF CENTRAL LINE	HX ATRIAL FIBRILLATION
WBC Jan 21 2003 10.4 Jan 23 2003 12.1 Jan 24 2003 11.1 Jan 25 2003 9.4 Temps Jan 21 2003 97 Jan 22 2003 99 Jan 23 2003 100.0 Jan 24 2003 100.4 Jan 25 2003 99.8 Jan 26 2003 98.8 Jan 27 2003 99.0	Debridement and pulse irrigation of wounds Jan 22	
		F x L FEMORAL NECK HEMIARTHROPLASTY DONE

SAE (7/10)

Check Box if None Given	TX_ONGO3	TX_ONGO2	HX_ONGO3	HX_ONGO2	HX_ONGO1	Check Box if No Conditions Known	S_HRS_NA
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	1
1	0	1	0	0	0	1	1
0	0	0	0	1	1	0	1
0	0	0	1	1	1	0	0
0	0	0	0	0	1	0	0
0	0	1	0	0	1	0	1
0	0	0	0	0	0	0	1
0	1	0	0	0	0	0	1
0	0	1	0	0	0	0	1

SAE (8/10)

Check if Ongoing	AUTO_NA	Onset Date 1	TX Stop Date 3	Therapy Stop Date	Therapy Start Date	TX Start Date 2	TX Start Date 1
0	1	15Mai2002		24Okt2002	17Okt2002	24Okt2002	24Okt2002
0	0	15Mai2002		25Nov2002	17Okt2002	27Dez2002	23Dez2002
0	0			15Apr2003	4Apr2003	12Apr2003	10Apr2003
0	0					12Nov2002	11Nov2002
0	0						
0	0	1Jul1987		1Nov2002	30Okt2002		
1	1	21Jan2003	22Jan2003		13Dez2002	21Jan2003	21Jan2003
0	1	12Sep2002			24Jun2002	19Okt2002	11Okt2002
1	1				13Dez2002	22Jan2003	22Jan2003
1	1				13Dez2002	27Jan2003	26Jan2003

SAE (9/10)

TX Start Date 3	TX Stop Date 1	Onset Date 2	Onset Date 3	TX Stop Date 2
	27Okt2002			25Okt2002
	27Dez2002			3Jan2003
	11Apr2003			
14Nov2002	11Nov2002			14Nov2002
			11Nov2002	
22Jan2003	22Jan2003			
	18Okt2002	4Okt2002		
23Jan2003	25Jan2003			22Jan2003
	26Jan2003			

SAE (10/10)

Site ID Number	Patient ID Number	Last Day on Study	Have All Adverse Events Been Resolved
1001	1001	17Dez2001	Yes
1013	1121	24Okt2002	Yes
1013	1122	14Okt2003	Yes
1013	1124	14Apr2004	Yes
4006	1085	10Jun2003	Yes
4008	1097	1Apr2003	Yes
8003	1073	4Jan2003	Yes
8003	1074	31Mrz2004	Yes
8003	1075	29Jan2003	Yes
8003	1076	14Jul2004	Yes
8003	1077	14Jul2004	No

EOS (A12)

Reason for Discontinuation of Study	Reason: Adverse Event
Withdrawal by Investigator	W/D INVEST SKIN GRAFT DISRUPTED BY NRSG HOME STAFF
Withdrawal by Investigator	
Completion of Treatment	
Completion of Treatment	
Completion of Treatment	
Completion of Treatment	
Self-Withdrawal	
Completion of Treatment	
Ineffective Therapy	
Completion of Treatment	
Lost to Follow-Up	

EOS (2/2)

Site Number	Patient Number	Debridement	Debridement,Other: Specify	Date of Debridement	Onset Date of Ulcer	Ulcer Stage
1001	1001	3		06Dez01:00:00:00	01Jun99:00:00:00	6
1013	1121	4		17Okt02:00:00:00	18Apr99:00:00:00	5
1013	1122	4		17Okt02:00:00:00	15Mai02:00:00:00	5
1013	1122	9			15Mai02:00:00:00	5
1013	1124	3		02Apr03:00:00:00	11Mrz03:00:00:00	5
4006	1085	4		07Jun02:00:00:00	01Jan02:00:00:00	6
4006	1086	7	ULTRASONIC	20Dez02:00:00:00	15Aug01:00:00:00	6
4008	1097	4		04Jun02:00:00:00	10Apr02:00:00:00	6
8003	1073	3		30Okt02:00:00:00	01Jul97:00:00:00	6
8003	1074	3		05Dez02:00:00:00	15Sep02:00:00:00	6
8003	1075	3		13Dez02:00:00:00	15Aug02:00:00:00	6
8003	1076	3		11Jul03:00:00:00	01Jan03:00:00:00	6
8003	1077	3		09Sep03:00:00:00	01Jun03:00:00:00	6

BWOUND (1/5)

Length	Width	Depth	Ulcer Location	WNDSITE_OTH	CIRCUM	Visit date/time	Granulation
5,10	2,90	0,75	Malleolus, Medial		N	06Dez01:00:00:00	4
4,80	5,30	0,10	Lower Calf, Anterior		N	17Okt02:00:00:00	4
6,50	5,50	0,20	Malleolus, Medial		N	17Okt02:00:00:00	1
6,50	5,40	0,20	Malleolus, Medial		N	19Nov02:00:00:00	5
9,00	7,30	0,30	Malleolus, Lateral		N	03Apr03:00:00:00	1
5,30	6,00	0,50	Lower Calf, Medial		N	07Jun02:00:00:00	4
5,50	4,50	0,00	Lower Calf, Medial		N	20Dez02:00:00:00	4
6,00	5,40	0,10	Lower Calf, Anterior		C	04Jun02:00:00:00	5
12,00	13,00	1,00	Lower Calf, Medial		N	30Okt02:00:00:00	2
8,50	6,50	0,50	Malleolus, Medial		N	05Dez02:00:00:00	3
6,50	5,50	0,05	Other	1 ant ankle foot 2 medial ankle	N	13Dez02:00:00:00	2
7,50	1,90	0,40	Malleolus, Medial		N	11Jul03:00:00:00	2
3,40	2,60	0,70	Malleolus, Medial		N	09Sep03:00:00:00	2

BWOUND (215)

Drainage Amount	Patient Initials	Wound Tracing	Digital Photography	Periwound Color	Edema	LOCSIDE	Drainage Type	Wound Edge:Rolled
3		D	D	3	4	R	1	0
2		D	D	3	3	R	1	0
3		D	D	3	3	R	3	0
2		D	D	3	1	R	3	1
3		D	D	3	2	L	3	0
3		D	D	1	2	L	3	0
3		D	D	3	2	R	3	0
2		D	D	1	3	R	3	0
2		D	D	3	3	L	1	0
2		D	D	3	2	L	1	0
3		D	D	3	3	L	1	0
2		D	D	1	2	R	1	
2		D	D	2	2	R	1	

(BWOUND (3/5)

Periwound Condition:Reddened	Wound Edge:Fibrotic	Wound Base Color: Red	Periwound Condition:Denuded	Wound Edge:Closed	Wound Base Color: Yellow/Slough
0	0	1	0	0	0
0	0	1	0	0	0
0	0	0	0	0	1
1	0	1	1	0	0
0	0	1	0	0	0
0	0	1	0	0	0
0	0	0	0	0	1
0	0	1	0	0	0
0	1	1	0	0	0
0	1	0	0	0	1
0	1	0	0	0	1
	1	1			
	1				1

BWOUND (4/5)

Wound Edge:Viable	Periwound Condition:Macerated	Periwound Condition:Intact	Wound Base Color: Black/Eschar
1	1	0	0
1	1	0	0
1	0	1	0
0	1	0	0
1	0	1	0
1	1	0	0
1	0	1	0
1	0	1	0
0	1	0	0
0	0	1	0
0	0	1	0
		1	
		1	

B WOUND (5/5)

Site	Patient ID Number	Visit	Ulcer Length (cm)	Ulcer Width (cm)	Ulcer Depth (cm)	PERCENT_GRAFT_TAKE	Visit Date
1001	1001	SD	5,10	2,90	0,75		06Dez01:00:00:00
1001	1001	SD					06Dez01:00:00:00
1001	1001	7DPO				95	13Dez01:00:00:00
1013	1121	7	3,80	3,70	0,10		24Okt02:00:00:00
1013	1121	7					24Okt02:00:00:00
1013	1122	7	6,70	6,00	0,30		24Okt02:00:00:00
1013	1122	7					24Okt02:00:00:00
1013	1122	SD	6,50	5,30	0,20		20Nov02:00:00:00
1013	1122	SD					20Nov02:00:00:00
1013	1122	7DPO				98	27Nov02:00:00:00
1013	1122	14DPO				100	03Dez02:00:00:00
1013	1122	4WPO				100	18Dez02:00:00:00
1013	1122	6WPO				100	02Jan03:00:00:00
1013	1122	8WPO				100	15Jan03:00:00:00
1013	1122	10WPO				100	29Jan03:00:00:00
1013	1122	12WPO				100	12Feb03:00:00:00
1013	1122	182				100	13Mai03:00:00:00
1013	1122	365				100	14Okt03:00:00:00
1013	1122	7	6,00	15,80	0,10		12Nov02:00:00:00
1013	1124	7	7,80	8,00	0,20		08Apr03:00:00:00
1013	1124	7					08Apr03:00:00:00
1013	1124	SD	7,60	7,60	0,30		09Apr03:00:00:00
1013	1124	SD					09Apr03:00:00:00
1013	1124	7DPO				100	15Apr03:00:00:00
1013	1124	14DPO				100	25Apr03:00:00:00
1013	1124	4WPO				100	13Mai03:00:00:00
1013	1124	6WPO				100	20Mai03:00:00:00
1013	1124	12WPO				100	27Jun03:00:00:00
1013	1124	182				100	25Sep03:00:00:00
1013	1124	182				100	25Sep03:00:00:00
4006	1085	365				100	10Jun03:00:00:00
4006	1085	7	0,50	5,80	0,00		14Jun02:00:00:00
4006	1085	7					14Jun02:00:00:00
4006	1085	SD					18Jun02:00:00:00
4006	1085	7DPO				100	25Jun02:00:00:00
4006	1085	14DPO				90	02Jul02:00:00:00
4006	1085	4WPO				95	16Jul02:00:00:00
4006	1085	6WPO				100	30Jul02:00:00:00
4006	1085	182				100	06Dez02:00:00:00
4006	1085	8WPO				100	13Aug02:00:00:00
4006	1085	10WPO				100	27Aug02:00:00:00

Wund (1/12)

4006 1085	12WPO				100	10Sep02:00:00:00
4006 1085	SD	5,00	5,00	0,50		18Jun02:00:00:00
4006 1086	1FU	3,70	4,60	0,40		08Jul03:00:00:00
4006 1086	7	4,80	2,80	0,00		17Jan03:00:00:00
4006 1086	7					17Jan03:00:00:00
4006 1086	SD	3,40	3,00	0,20		21Jan03:00:00:00
4006 1086	SD					21Jan03:00:00:00
4006 1086	7DPO				95	28Jan03:00:00:00
4006 1086	14DPO				100	06Feb03:00:00:00
4006 1086	4WPO				100	18Feb03:00:00:00
4006 1086	6WPO				100	04Mrz03:00:00:00
4006 1086	8WPO				95	18Mrz03:00:00:00
4006 1086	10WPO				100	01Apr03:00:00:00
4006 1086	12WPO				100	15Apr03:00:00:00
4006 1086	4WPO				100	18Feb03:00:00:00
4008 1097	7					10Jun02:00:00:00
4008 1097	SD	5,50	4,80	0,00		14Jun02:00:00:00
4008 1097	SD					14Jun02:00:00:00
4008 1097	7DPO				100	18Jun02:00:00:00
4008 1097	4WPO				100	08Jul02:00:00:00
4008 1097	6WPO				100	22Jul02:00:00:00
4008 1097	8WPO				100	05Aug02:00:00:00
4008 1097	14DPO				100	24Jun02:00:00:00
4008 1097	10WPO				100	19Aug02:00:00:00
4008 1097	12WPO				100	09Sep02:00:00:00
4008 1097	182				100	03Dez02:00:00:00
4008 1097	365				100	01Apr03:00:00:00
4008 1097	7	5,40	4,70	0,10		10Jun02:00:00:00
8003 1074	SD	9,00	3,50	0,50		12Dez02:00:00:00
8003 1074	SD					12Dez02:00:00:00
8003 1074	7DPO				100	19Dez02:00:00:00
8003 1074	14DPO				100	28Dez02:00:00:00
8003 1074	4WPO				100	10Jan03:00:00:00
8003 1074	12WPO				98	12Mrz03:00:00:00
8003 1074	8WPO				100	05Feb03:00:00:00
8003 1074	182				95	12Jun03:00:00:00
8003 1074	2FU				100	31Mrz04:00:00:00
8003 1075	SD	5,50	5,50	0,08		20Dez02:00:00:00
8003 1075	SD					20Dez02:00:00:00
8003 1075	7DPO				95	28Dez02:00:00:00

Wound (2/12)

8003 1075	14DPO				50	07Jan03:00:00:00
8003 1075	4WPO				30	21Jan03:00:00:00
8003 1076	SD					18Jul03:00:00:00
8003 1076	SD	7,40	2,20	0,40		18Jul03:00:00:00
8003 1076	7DPO				100	23Jul03:00:00:00
8003 1076	14DPO				80	31Jul03:00:00:00
8003 1076	4WPO				50	14Aug03:00:00:00
8003 1076	6WPO				90	02Sep03:00:00:00
8003 1076	8WPO				95	15Sep03:00:00:00
8003 1076	10WPO					25Sep03:00:00:00
8003 1076	10WPO				100	25Sep03:00:00:00
8003 1076	12WPO				100	09Okt03:00:00:00
8003 1076	182				100	05Jan04:00:00:00
8003 1076	365	0,00	0,00	0,00		01Jan04:00:00:00
8003 1076	365				100	14Jul04:00:00:00
8003 1077	SD					18Sep03:00:00:00
8003 1077	SD	3,30	2,40	0,70		18Sep03:00:00:00
8003 1077	7					15Sep03:00:00:00
8003 1077	7					15Sep03:00:00:00
8003 1077	7DPO				98	25Sep03:00:00:00
8003 1077	14DPO				98	02Okt03:00:00:00
8003 1077	4WPO				98	16Okt03:00:00:00
8003 1077	6WPO				98	23Okt03:00:00:00
8003 1077	1FU	1,50	0,50	0,20		01Jan04:00:00:00
8003 1077	1FU				100	14Jul04:00:00:00

Wound (3/17)

Periwound Color	Digital Photography	Wound Base Color	Wound Edge	Wound Tracing	Edema	Drainage Amount	Granulation
Light Red/Pink		Red	Viable		Severe	Moderate	51 to 75%
	Done			Done			
	Done			Done	Severe	Moderate	
Light Red/Pink		Red	Viable		Mild	Mild	76 to 100%
	Done			Done			
Bright Red		Red	Rolled		Severe	Severe	11 to 25%
	Done			Done			
Light Red/Pink		Red	Viable		None	Mild	76 to 100%
	Done			Done			
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Done	Mild	Moderate	
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Done	Moderate	Mild	
	Done			Done	Moderate	Moderate	
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Done	None	Mild	
Light Red/Pink		Red			Mild	Moderate	11 to 25%
Light Red/Pink		Red	Viable		None	Moderate	0 to 10%
	Done			Done			
Light Red/Pink		Red	Viable		Mild	Mild	76 to 100%
	Done			Done			
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Done	None	Mild	
	Done			Done	None	Mild	
	Done			Done	None	None	
	Done			Done	None	Mild	
	Done			Not Done	None	None	
	Done			Not Done	None	None	
	Done			Done	Not Applicable	Not Applicable	
White/Gray		Red	Viable		Mild	Moderate	76 to 100%
	Done			Done			
	Done			Done			
	Done			Done	None	Mild	
	Done			Done	None	Mild	
	Done			Not Done	Mild	Mild	
	Done			Not Done	None	Mild	
	Done			Not Done	None	None	
	Done			Done	Mild	Mild	
	Not Done			Not Done	Mild	Mild	

Wound (4/12)

	Done			Not Done	Mild	Mild	
White/Gray		Red	Viable		None	Moderate	76 to 100%
Light Red/Pink		Yellow/Slough	Viable		Mild	Moderate	51 to 75%
Light Red/Pink		Red	Viable		Mild	Mild	76 to 100%
	Done			Done			
Normal		Red	Viable		None	Mild	76 to 100%
	Done			Done			
	Done			Not Done	None	Mild	
	Done			Not Done	None	Mild	
	Done			Not Done	None	Mild	
	Done			Not Done	Mild	None	
	Done			Not Done	Moderate	Mild	
	Done			Not Done	None	Mild	
	Done			Not Done	Mild	Mild	
	Done			Not Done	None	Mild	
	Done			Done			
Light Red/Pink		Red	Viable		None	Mild	76 to 100%
	Done			Done			
	Done			Done	Mild	None	
	Done			Not Done	Mild	None	
	Done			Not Done	None	Not Applicable	
	Done			Not Done	Mild	Not Applicable	
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Not Done	None	Not Applicable	
	Done			Not Done	None	None	
	Done			Not Done	Not Applicable	Not Applicable	
	Not Done			Not Done	Not Applicable	Not Applicable	
Normal		Red	Viable		Mild	Mild	76 to 100%
Light Red/Pink		Red	Viable		Mild	Mild	11 to 25%
	Done			Done			
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Done	Mild	None	
	Done			Done	Moderate	Mild	
	Done			Done	Mild	None	
Light Red/Pink		Red	Viable		Mild	Mild	11 to 25%
	Done			Done			
	Done			Done	Mild	Mild	

Wound (5/12)

	Done			Done	None	Moderate	
	Done			Done	Moderate	Moderate	
	Done			Done			
White/Gray		Red	Fibrotic		Mild	Mild	76 to 100%
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Done	None	Mild	
	Done			Done	None	None	
	Done			Done	None	None	
	Done			Done	Mild	None	
	Done			Done			
	Done			Done	None	None	
	Done			Done	Mild	None	
	Done			Done	None	None	
White/Gray			Closed		None	None	
	Done			Done	None	None	
	Done			Done			
Normal		Yellow/Slough	Rolled		None	Mild	26 to 50%
	Not Done			Not Done			
Normal		Red	Viable		Mild	Mild	26 to 50%
	Done			Done	None	Moderate	
	Done			Done	Mild	Mild	
	Done			Done	None	Mild	
	Done			Done	None	Mild	
Normal		Red	Viable		Mild	None	76 to 100%
	Done			Done	Mild	None	

Wound (6/12)

Drainage Type	UNDER_FR	Periwound Condition	Patient Initials	DEBRIDEMENT	DSG_TYPE	DT_GRAFT_ACH
Serous		Macerated				
Serous				0		
Sero-Sang		Intact				
		Macerated				
Sero-Sang		Denuded				
Sero-Sang				0		
Sero-Sang				0		02Dez02:00:00:00
Sero-Sang				0		02Dez02:00:00:00
Sero-Sang				0		02Dez02:00:00:00
Sero-Sang				0		02Dez02:00:00:00
Sero-Sang				0		02Dez02:00:00:00
Sero-Sang				0		02Dez02:00:00:00
Serous						02Dez02:00:00:00
Sero-Sang		Denuded				
Sero-Sang		Intact				
Sero-Sang		Macerated				
Sero-Sang				0		15Apr03:00:00:00
Sero-Sang				0		15Apr03:00:00:00
Sanguin				0		15Apr03:00:00:00
Not Applicable				0		15Apr03:00:00:00
Sero-Sang				0		15Apr03:00:00:00
Not Applicable						15Apr03:00:00:00
Not Applicable				0		15Apr03:00:00:00
Not Applicable						30Jul02:00:00:00
Sero-Sang		Intact				
Sero-Sang				0		25Jun02:00:00:00
Sero-Sang				1	adaptic Iodoflex	
Serous				0		16Jul02:00:00:00
Serous				0		16Jul02:00:00:00
Not Applicable				0		30Jul02:00:00:00
Serous				0		30Jul02:00:00:00
Serous				0		30Jul02:00:00:00

Wound (1/12)

Serous	[redacted]	0	30Jul02:00:00:00
Sero-Sang	Intact		
Purulent	Reddened		
Serous	Intact		
Sero-Sang	Intact		
Serous		0	
Sero-Sang		0	06Feb03:00:00:00
Sero-Sang		0	06Feb03:00:00:00
Not Applicable		0	06Feb03:00:00:00
Sero-Sang		0	
Sero-Sang		0	01Apr03:00:00:00
Sero-Sang		0	01Apr03:00:00:00
Sero-Sang		0	06Feb03:00:00:00
Sanguin	Intact		
Not Applicable		0	18Jun02:00:00:00
Not Applicable		0	18Jun02:00:00:00
Not Applicable		0	18Jun02:00:00:00
Not Applicable		0	18Jun02:00:00:00
Sanguin		0	18Jun02:00:00:00
Not Applicable		0	18Jun02:00:00:00
Not Applicable		0	18Jun02:00:00:00
Not Applicable		0	18Jun02:00:00:00
Not Applicable			18Jun02:00:00:00
Sero-Sang	Intact		
Serous	Intact		
Serous		0	17Dez02:00:00:00
Serous		0	17Dez02:00:00:00
Serous		0	17Dez02:00:00:00
Serous		0	
Not Applicable		0	17Dez02:00:00:00
Serous			
Not Applicable			27Aug03:00:00:00
Serous	Intact		
Serous		0	

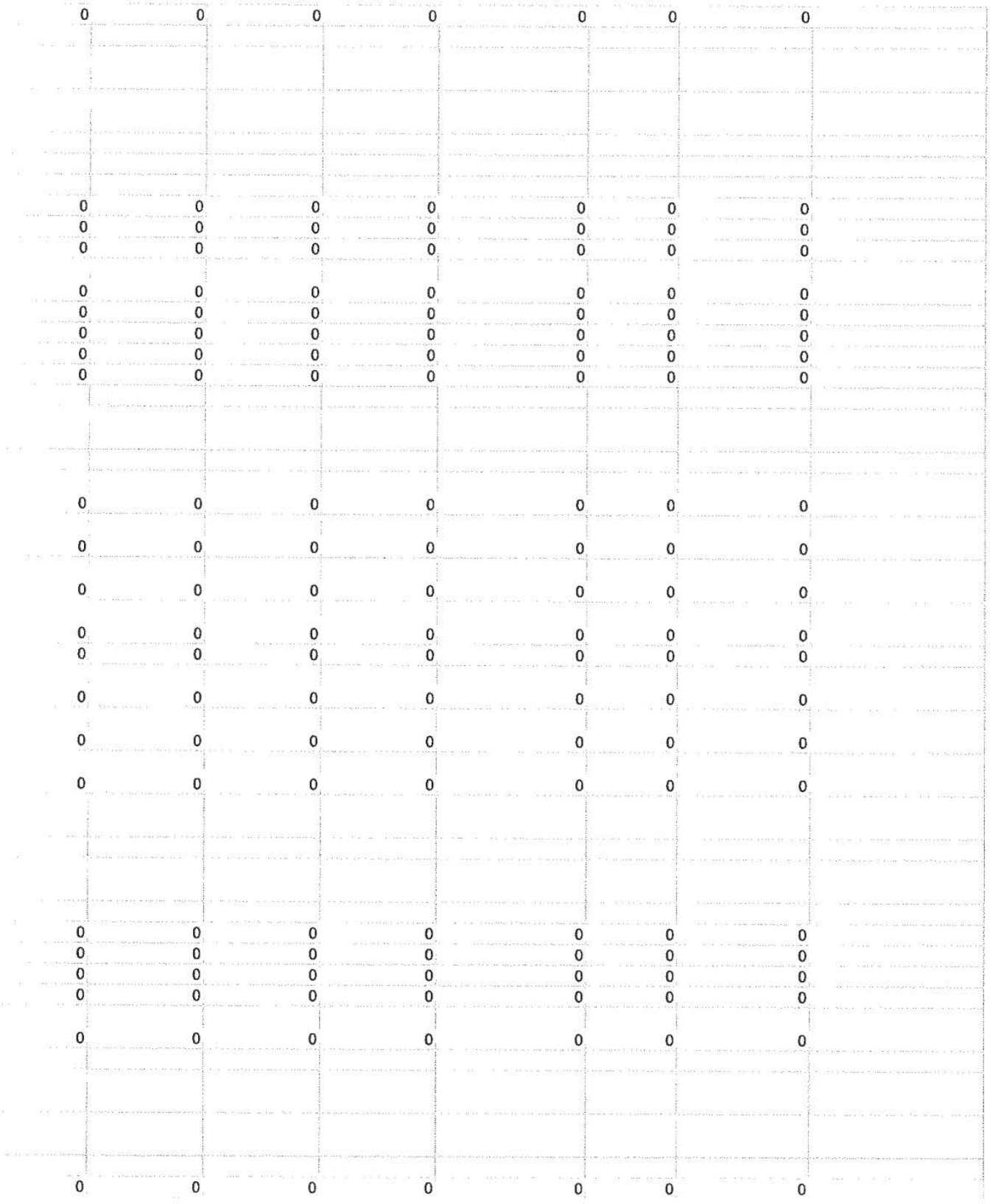
(Wound (8/17)

Serous			0 XEROFOAM	
Purulent			1	
Sanguin	Macerated			
Serous				21Jul03:00:00:00
Serous			short stretch	
Not Applicable			Profore	
Not Applicable			Profore	
Not Applicable				
Not Applicable				15Sep03:00:00:00
Not Applicable				15Sep03:00:00:00
Not Applicable	Intact			15Sep03:00:00:00
Not Applicable				15Sep04:00:00:00
Serous	Intact			
Serous	Intact			
Serous				
Serous				
Serous				
Serous	Intact			
Not Applicable				

Wound (9/17)

FAILURE	INFECTION	RE_GRAFT	REJECTION	STD_OF_CARE	TRAUMA	VAC_LEN_TX	VAC_TX_LENGTH
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	1	5 DAYS
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
1	0	0	0	1	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	

Wound (10/12)



Word (11/12)

1	0	0	0	1	0	0	
1	0	0	0	0	0	1	29-Jan-2003
1				1			
1				1			
1				1			

Word (12/12)