

Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus



BERICHTSPLAN

Projekt: N25-05

Version: 1.0

Stand: 23.09.2025

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.06.2025

Interne Projektnummer

N25-05

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter

Hyperbare Oxygenierung, Fußgeschwür, Diabetischer Fuß, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Hyperbaric Oxygenation, Foot Ulcer, Diabetic Foot, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	3
3 Projektverlauf.....	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	5
4.1.1 Population	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	5
4.1.4 Studientypen	5
4.1.5 Studiendauer	5
4.1.6 Publikationssprache	6
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	6
4.2 Informationsbeschaffung.....	6
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	6
4.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien.....	7
4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	8
4.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	9
4.3 Informationsbewertung und -synthese	10
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	10
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	10
4.3.3 Metaanalysen	11
4.3.4 Sensitivitätsanalysen	12
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	12
4.3.6 Aussagen zur Beleglage	13
5 Literatur	15
Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	19
A1.1 Bibliografische Datenbanken	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
CDO	Continuous Delivery of Oxygen (Kontinuierliche Zufuhr von Sauerstoff)
DFU	Diabetisches Fußulkus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBO	hyperbare Sauerstofftherapie
HCPO	Higher Cyclical Pressure Oxygen (Sauerstoff mit höherem zyklischem Druck)
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LCPO	Low Constant Pressure Oxygen (Sauerstoff mit niedrigem konstantem Druck)
LOPS	Loss of protective sensation
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PNP	Polyneuropathie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SÜ	systematische Übersicht
TOT	Topical Oxygen Therapy (topische Sauerstofftherapie)

1 Hintergrund

Ein diabetisches Fußulkus (DFU) ist eine Wunde am Fuß, die mindestens die Epidermis und einen Teil der Dermis betrifft [1]. Das DFU ist eine häufige Folge des diabetischen Fußsyndroms (DFS), welches eine lebenslange, gefährliche Komplikation des Diabetes mellitus darstellt, die Mobilität sowie die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigt und bei verzögerter oder ineffektiver Behandlung zum Verlust der Extremität führen kann. Betroffen sein können insbesondere Patientinnen und Patienten sowohl mit Diabetes mellitus Typ 1 als auch Typ 2 [2].

Die Prävalenz eines DFU bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus wird für Deutschland mit 4,6 % angegeben [3], für Europa mit 5,1 % [4]. Zwischen 19 % und 34 % der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus erkranken in ihrem Leben an einem DFU [5].

Unter meist in hoher Frequenz wiederholt auf die Haut einwirkenden Druck- und Scherkräften entwickeln sich multifaktoriell verursachte Hautläsionen. Je nach Läsion tragen die folgenden Faktoren mit unterschiedlicher Stärke bei: a) Neuropathie (sensorisch, motorisch, autonom) mit u. a. einem Fehlen der schützenden Wahrnehmung („loss of protective sensation“ [LOPS]); b) eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) [6,7]; c) eine eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit („limited joint mobility“) [8]; d) Druckfehlbelastungen (z. B. durch Fußdeformitäten, ungeeignetes Schuhwerk, Adipositas), die zu Hornhautschwielen führen [6,7]; e) psychosoziale Belastungen (Depression, Vernachlässigung, fehlende soziale Unterstützung und Krankheitsüberzeugungen) [2,9,10].

Mit einem DFU sind die Patientinnen und Patienten meist eingeschränkt mobil und haben eine verminderte Lebensqualität [11]. Es kommt häufig zu Infektionen und Krankenhauseinweisungen [3,11]. Über die Hälfte der Patientinnen und Patienten entwickeln 5 Jahre nach dem ersten DFU ein Rezidiv [3,5]. Insbesondere infolge einer schweren Infektion oder einer pAVK ist ein DFU eine häufige Indikation für eine Amputation [2,12,13]. Weitere häufige Komplikationen sind Osteomyelitis und Sepsis [3]. Die 5-Jahres-Mortalität von Patientinnen und Patienten mit DFU liegt bei etwa 42 % [3]. Zur Klassifikation des DFU wird in Deutschland meistens die Wagner-Armstrong-Klassifikation herangezogen. Diese erfasst zum einen die Tiefe und Ausdehnung von Wunden und zum anderen das Vorhandensein von Infektion und / oder Ischämie [14,15].

Die Behandlung des DFU ist komplex und erfolgt interdisziplinär und multiprofessionell. Die Bausteine der Therapie adressieren die zugrunde liegenden Ursachen. Das den Therapiestandard beschreibende Akronym IRBESA-PP umfasst Infektionsmanagement (Infektchirurgie, Antibiotika), Revaskularisation (endovaskulär, Bypass), Erkennen und Behandlung von Begleiterkrankungen (Diabetesmanagement, Nieren- und Herzinsuffizienz, dermatologische Aspekte, Depression), Entlastung (äußere Entlastung via Total-Contact-Cast

[TCC], Orthesen etc.; innere Entlastung via korrigierender Chirurgie), stadiengerechte Wundbehandlung (Debridement, feuchte Wundbehandlung, ergänzende (physikalische) Methoden), Amputation (Zweitmeinungsverfahren), Physiotherapie und psychosoziale Unterstützung, podologische Therapie und Prävention [6].

Im Rahmen der stadiengerechten Wundbehandlung können ergänzend physikalisch wirkende Methoden zum Einsatz kommen. So kann laut Leitlinie bei tiefen und großvolumigen Wunden die Vakuumversiegelung erwogen werden [16]. Neben einer Prädisposition für eine chronische Entzündung können eine lokale Hypoxie und eine eingeschränkte zelluläre Antwort auf hypoxische Bedingungen zu einer Chronifizierung von diabetischen Fußwunden beitragen [17]. Daher wurden Verfahren entwickelt, die die direkte Oxygenierung des Wundmilieus zum Ziel haben. Bei einem trotz Standardtherapie nicht zur Abheilung zu bringenden DFU führt die Leitlinie [16] in diesem Zusammenhang die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) auf, die ergänzend zur Anwendung kommen sollte. Bei der HBO wird bei einem Druck, der über dem normalen atmosphärischen Druck liegt (hyperbar), reiner Sauerstoff oder ein mit Sauerstoff angereichertes Luftgemisch in einer Druckkammer eingeatmet [18,19].

Es ist aber auch möglich, Sauerstoff lokal anzuwenden (topische Sauerstofftherapie, Topical Oxygen Therapy [TOT]). Innerhalb der TOT werden verschiedene Modalitäten unterschieden: die kontinuierliche Zufuhr von Sauerstoff (Continuous Delivery of Oxygen [CDO]), die Therapie mit Sauerstoff mit niedrigem konstanten Druck (Low Constant Pressure Oxygen [LCPO]) sowie die Therapie mit Sauerstoff mit höherem zyklischem Druck (Higher Cyclical Pressure Oxygen [HCPO]) [20,21]. Mögliche Kontraindikationen können beispielsweise eine unbehandelte Osteomyelitis oder eine Krebserkrankung in Wundnähe sein [22]. Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie. Bei dieser wird üblicherweise der Fuß in einer stiefelförmigen luftundurchlässigen Hülle platziert, damit dann in die Hülle Sauerstoff mit Überdruck eingeleitet werden kann. Hierzu zählen solche Systeme der TOT, bei denen der Sauerstoff hyperbar appliziert wird und bei denen sowohl die Sauerstoffkonzentration als auch der Applikationsdruck ausreichend sein müssen, um im Gewebe einen hinreichend hohen Sauerstoffpartialdruck und damit Druckgradienten zu erzeugen.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit lokal-hyperbarer Sauerstofftherapie, die zusätzlich zur Standardwundbehandlung eingesetzt wird bzw. die die Standardwundbehandlung zum Teil ersetzt, im Vergleich zur Standardwundbehandlung

bei Patientinnen und Patienten mit DFU.

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 26.06.2025 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus beauftragt.

Die Beauftragung erfolgte aufgrund des positiven Fazits einer Potenzialbewertung, die vom IQWiG im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) durchgeführt worden war [22,23]. Auf Basis der Ergebnisse (insbesondere einer mit dem Antrag auf Erprobung eingereichten RCT [24]) leitete der G-BA ein Beratungsverfahren zur Bewertung der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V ein und beauftragte als Folge das IQWiG mit der vorliegenden Nutzenbewertung.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie Patientinnen und Patienten (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben, welche Wünsche aber auch Sorgen sie mit einer Behandlung verbinden, werden Betroffene eingebunden.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und grundsätzlich 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

4 Methoden

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [25] erstellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit DFU aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention ist die Behandlung mit lokal-hyperbarer Sauerstofftherapie, die zusätzlich zur Standardwundbehandlung eingesetzt wird bzw. die die Standardwundbehandlung zum Teil ersetzt. Die Standardwundbehandlung muss im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) enthalten sein.

Die Vergleichsinterventionen sind solche der Standardwundbehandlung, die im Leistungskatalog der GKV enthalten sind.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (insbesondere vollständiger Wundverschluss, Amputation)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

4.1.4 Studientypen

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

Für alle in Abschnitt 4.1.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit lokal-hyperbarer Sauerstofftherapie, die zusätzlich zur Standardwundbehandlung eingesetzt wird bzw. die die Standardwundbehandlung zum Teil ersetzt. (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Standardwundbehandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Kategorien patientenrelevanter Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studie
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [26] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [27] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 24.06.2025 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im

Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en) mit den entsprechenden Items aus A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) [28]. Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtplans anhand der darin festgelegten Kriterien entsprechend Tabelle 1. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.2.2).

4.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov

- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register
- European Medicines Agency. Clinical Trials Information System

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Registry, werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieser beiden Register entfernt.

- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus den Herstellerangaben werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt werden folgende Hersteller:

- Advanced Oxygen Therapy Ltd. (AOTI)
- GWR Medical, Inc.
- OxyCare GmbH

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Zulassungsbehörden
 - European Medicines Agency
 - Food and Drug Administration
- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Januar 2020 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt 4.2.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [29], sowie Conference Abstracts und Conference Reviews (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Dokumente

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung und -synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 bis 4.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Für Ergebnisse, die nicht in Metaanalysen einfließen, werden nur dann eigene Berechnungen durchgeführt, wenn dies zur Einschätzung der statistischen Signifikanz notwendig ist.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber

- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Im Falle subjektiv erhobener Endpunkte ergibt sich aus einer fehlenden Patientenverblindung bereits ein endpunktspezifisch hohes Verzerrungspotenzial.

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [30] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools. Bei statistisch nachgewiesener (unerklärter) Heterogenität ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien wird zur Durchführung von Metaanalysen folgendes Standardvorgehen gewählt sofern keine klaren Gründe dagegensprechen:

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [31].
- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [32]. Zudem erfolgt ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse. Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.

- 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ [33] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmaler ist als das nach DerSimonian-Laird. In diesem Fall wird die Effektschätzung nach Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur, ansonsten ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur weiterverwendet. Im Anschluss wird geprüft, ob diese Effektschätzung informativ ist. Als informativ wird die Schätzung dann bezeichnet, falls das Konfidenzintervall (des gemeinsamen Effekts) in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. In diesem Fall wird diese Effektschätzung (nach Knapp-Hartung) zur finalen Bewertung herangezogen. Ansonsten wird eine gemeinsame Effektschätzung als nicht sinnvoll erachtet und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Bei 4 oder mehr Studien wird das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

4.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrad des DFU
- Intensität der hyperbaren Sauerstofftherapie (beispielsweise Therapiedauer und -frequenz, Höhe des angewendeten Drucks)

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden 7.0 [25]).						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

Falls kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden ableitbar ist, wird eine Aussage zum Potenzial der Behandlungsmethode getroffen und es werden ggf. Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert.

5 Literatur

1. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40(3): e3654. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3654>.
2. Rümenapf G, Morbach S, Rother U et al. [Diabetic foot syndrome-Part 1 : Definition, pathophysiology, diagnostics and classification]. *Chirurg* 2021; 92(1): 81-94. <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01301-9>.
3. Wernecke J, Wernecke M, Ebenau O et al. Epidemiology and the Medical Burden of Diabetic Foot Ulcers Especially in Patients With Infection-A Population-Based Analysis From Germany. *Int Wound J* 2025; 22(4): e70157. <https://doi.org/10.1111/iwj.70157>.
4. Zhang P, Lu J, Jing Y et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (dagger). *Ann Med* 2017; 49(2): 106-116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>.
5. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 2017; 376(24): 2367-2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>.
6. Morbach S, Hochlenert D, Eckhard M. Aktueller Stand bezüglich des diabetischen Fußsyndroms in Deutschland. *Die Diabetologie* 2024; 20(1): 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11428-023-01140-2>.
7. Eckhard M, Engels G. Das diabetische Fußsyndrom besser verstehen, behandeln und vermeiden. Vom Problem zur Lösung – praxisorientierte Darstellung und Handlungsempfehlungen 2023; 18(02): 116-139. <https://doi.org/10.1055/a-1780-4200>.
8. Francia P, Anichini R, Seghieri G et al. History, Prevalence and Assessment of Limited Joint Mobility, from Stiff Hand Syndrome to Diabetic Foot Ulcer Prevention: A Narrative Review of the Literature. *Curr Diabetes Rev* 2018; 14(5): 411-426. <https://doi.org/10.2174/1573399813666170816142731>.
9. Iversen MM, Tell GS, Espehaug B et al. Is depression a risk factor for diabetic foot ulcers? 11-years follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *J Diabetes Complications* 2015; 29(1): 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.09.006>.
10. Westby M, Norman G, Vedhara K et al. Psychosocial and behavioural prognostic factors for diabetic foot ulcer development and healing: a systematic review. *Diabet Med* 2020; 37(8): 1244-1255. <https://doi.org/10.1111/dme.14310>.
11. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D et al. Diabetic foot ulcers: Part II. Management. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(1): 21 e21-24; quiz 45-26. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.048>.

12. Snyder RJ, Hanft JR. Diabetic foot ulcers--effects on QOL, costs, and mortality and the role of standard wound care and advanced-care therapies. *Ostomy Wound Manage* 2009; 55(11): 28-38.
13. Heller G, Gunster C, Schellschmidt H. [How frequent are diabetes-related amputations of the lower limbs in Germany? An analysis on the basis of routine data]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(9): 429-433. <https://doi.org/10.1055/s-2004-820063>.
14. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35(6): 528-531. [https://doi.org/10.1016/s1067-2516\(96\)80125-6](https://doi.org/10.1016/s1067-2516(96)80125-6).
15. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2(2): 64-122. <https://doi.org/10.1177/107110078100200202>.
16. Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. S3 - Leitlinie Lokalthherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz. *Chirurgie (Heidelb)* 2025; 96(3): 252-253. <https://doi.org/10.1007/s00104-024-02226-3>.
17. Wang J, Yang X, Zhou T et al. Microenvironment of diabetic foot ulcers: Implications for healing and therapeutic strategies. *J Res Med Sci* 2025; 30: 19. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_573_24.
18. Hess CL, Howard MA, Attinger CE. A review of mechanical adjuncts in wound healing: hydrotherapy, ultrasound, negative pressure therapy, hyperbaric oxygen, and electrostimulation. *Ann Plast Surg* 2003; 51(2): 210-218. <https://doi.org/10.1097/01.Sap.0000058513.10033.6b>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom; Abschlussbericht [online]. 2016 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/n15-02_abschlussbericht_version1-1_hyperbare-sauerstofftherapie-bei-diabetischem-fusssyndrom.pdf.
20. Frykberg RG. Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(9). <https://doi.org/10.3390/medicina57090917>.
21. Gottrup F, Dissemond J, Baines C et al. Use of Oxygen Therapies in Wound Healing. *J Wound Care* 2017; 26(Sup5): S1-s43. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.Sup5.S1>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus; Potenzialbewertung; Auftrag E25-01 [unveröffentlicht]. 2025.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe; zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus [online]. 2025 [Zugriff: 09.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11602/2025-06-18_Einl-Beratungsverfahren_Lokale-HBO-diabetischer-Fu%C3%9Fulkus_TrG.pdf.
24. Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M et al. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen (TWO2) Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers; The TWO2 Study. *Diabetes Care* 2020; 43(3): 616-624. <https://doi.org/10.2337/dc19-0476>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
26. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
27. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
28. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
29. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
30. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
31. Schulz A, Schürmann C, Skipka G et al. Performing Meta-analyses with Very Few Studies. In: Evangelou V, Veroniki AA (Ed). *Meta-Research; Methods and Protocols*. New York: Humana; 2022. S. 91-102.
32. Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods* 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.
33. Veroniki AA, Jackson D, Bender R et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10(1): 23-43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1319>.

34. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

A1.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 23, 2025

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [34] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	Diabetic Foot/ or Pressure Ulcer/ or *"Wounds and Injuries"/
2	((diabet* adj3 foot* adj1 ulcer*) or (diabetic* adj1 foot*) or (chronic* adj3 wound*) or (pressure* adj3 ulcer*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	Oxygen/
5	oxygen*.ti,ab.
6	or/4-5
7	and/3,6
8	Cochrane database of systematic reviews.jn.
9	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
10	(meta analysis or network meta analysis or systematic review).pt.
11	or/8-10
12	11 not (exp animals/ not humans.sh.)
13	and/7,12
14	13 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
15	..l/ 14 yr=2020-Current

2. International HTA Database*Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	"Diabetic Foot"[mh] OR "Pressure Ulcer"[mh] OR "Wounds and Injuries"[mh]
2	((diabet* AND foot* AND ulcer*) OR (diabetic* AND foot*) OR (chronic*AND wound*) OR (pressure*AND ulcer*)) [Title] OR ((diabet* AND foot* AND ulcer*) OR (diabetic* AND foot*) OR (chronic* AND wound*) OR (pressure* AND ulcer*)) [abs]
3	#2 OR #1
4	"Oxygen"[mh]
5	oxygen* [Title] OR oxygen* [abs]
6	#5 OR #4
7	#6 AND #3
8	(*) FROM 2020 TO 2025
9	#8 AND #7