

Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'ABSCHLUSSBERICHT' is centered in white text on a dark blue rectangular background that covers the middle portion of this bar.

ABSCHLUSSBERICHT

Projekt: N25-05

Version: 1.0

Stand: 25.06.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2267

DOI: 10.60584/N25-05

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

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/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: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus; Abschlussbericht [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/N25-05>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von allen Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Florian Thienel, Christliches Krankenhaus Quakenbrück, Quakenbrück

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An 2 Betroffenenengesprächen nahm jeweils 1 Person teil.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Auswirkungen der Erkrankung auf Leben und Alltag und der eigene Umgang damit, Wünsche an die Behandlung einschließlich Therapieziele sowie Erfahrungen und Sorgen in Bezug auf Behandlungen.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem persönlichen Austausch sowie dem Wundmanagement Köln / Aachen für ihre Unterstützung bei der Gewinnung der Betroffenen. Die Betroffenen sowie das Wundmanagement Köln / Aachen waren nicht in die Berichterstellung eingebunden.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Gunnar Plinke
- Catharina Brockhaus
- Moritz Ernst
- Daniel Fleer
- Simone Heß
- Nadine Reinhardt
- Sibylle Sturtz

Kernaussage

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 diabetischem Fußulkus.

Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden 2 relevante randomisierte kontrollierte Studien identifiziert. Beim Abgleich der wesentlichen publizierten Ergebnisse mit vom Hersteller im Rahmen des Vorberichts vorgelegten patientenindividuellen Daten (IPD) der zunächst als zentral eingestuften Studie Frykberg 2020 zeigten sich gravierende Inkonsistenzen. Diese betrafen sowohl entscheidende Patientencharakteristika zu Studienbeginn als auch Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten. Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden erneut IPD vorgelegt sowie ein Statistikreport. Die vorgelegten Studiendokumente wiesen weiterhin Inkonsistenzen mit der Publikation auf, sodass in der Gesamtschau die Integrität der Studiendaten weiterhin angezweifelt wird.

Aufgrund der daraus resultierenden unsicheren Datenlage wurden die Ergebnisse dieser Studie für die vorliegende Nutzenbewertung weiterhin nicht berücksichtigt.

Die zweite Studie, Leslie 1988, lieferte ausschließlich Ergebnisse zur Mortalität innerhalb einer 2-wöchigen Studiendauer.

Es lagen folglich keine ausreichenden und verlässlichen Daten vor, um im Rahmen der Fragestellung Erkenntnisse zum Nutzen oder Schaden der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie abzuleiten. Insgesamt ergab sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zu bewertenden Methode.

Aus diesem Grund wurde eine Aussage zum Potenzial der Methode getroffen: Auf Basis einer retrospektiv vergleichenden Kohortenstudie wurde für die Methode ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet, das auf den Erkenntnissen zu den Endpunkten Amputation und wundassoziierte Hospitalisierung beruht. In der Folge wurden Eckpunkte einer denkbaren Erprobungsstudie skizziert, die für sich stehend geeignet ist, den Nutzen der Methode nachzuweisen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	v
Tabellenverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis.....	xiii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden.....	5
4 Ergebnisse der Nutzenbewertung.....	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
4.2 Fehlende Verwertbarkeit der Studie Frykberg 2020 aufgrund von Inkonsistenzen zwischen unpublizierten und publizierten Daten	7
4.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	8
4.4 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	14
4.5 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	16
4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	17
4.6.1 Ergebnisse zu Gesamtmortalität	17
4.6.2 Ergebnisse zu vollständigem Wundverschluss	17
4.6.3 Ergebnisse zu Wundrezidiven.....	18
4.6.4 Ergebnisse zu Schmerz	18
4.6.5 Ergebnisse zu Amputationen der Index-Extremität	18
4.6.6 Ergebnisse zu Hospitalisierung.....	19
4.6.7 Ergebnisse zum Gesundheitszustand	19
4.6.8 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	19
4.6.9 Ergebnisse zu Nebenwirkungen	20
4.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	20
5 Einschätzung des Potenzials für eine erforderliche Behandlungsalternative	24
5.1 Bewertung des Potenzials	24
5.1.1 Aus Herstelleranfragen resultierende Unterlagen.....	24
5.1.2 Charakteristika und Ergebnisse der für die Bewertung des Potenzials herangezogenen Studien.....	27
5.1.3 Kommentar und Bewertung des Potenzials.....	30
5.1.4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	31

5.2	Erfolgsaussichten einer Erprobung	34
6	Fazit.....	35
	Details des Berichts.....	36
A1	Projektverlauf	36
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	36
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	37
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0	39
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	39
A2.1.1	Population.....	39
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	39
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	39
A2.1.4	Studientypen	39
A2.1.5	Studiendauer	40
A2.1.6	Publikationssprache.....	40
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	40
A2.2	Informationsbeschaffung	40
A2.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	40
A2.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	41
A2.2.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	43
A2.2.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	43
A2.3	Informationsbewertung und -synthese.....	44
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	44
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	44
A2.3.3	Metaanalysen	45
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen	46
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	46
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage	47
A3	Details der Ergebnisse	49
A3.1	Informationsbeschaffung	49
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	49
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	49
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	49
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	49
A3.1.2.1.2	Studienregister	50
A3.1.2.1.3	Herstelleranfragen	51

A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	52
A3.1.2.2.1	Zulassungsbehörden.....	52
A3.1.2.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	52
A3.1.2.2.3	Anwendung weiterer Suchtechniken	53
A3.1.2.2.4	Anhörung.....	53
A3.1.2.2.5	Autorenanfragen	53
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	53
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	54
A3.2	Details zu den IPD-Dokumenten zur Studie Frykberg 2020.....	56
A3.3	Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien	70
A3.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	70
A3.3.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	76
A3.4	Patientenrelevante Endpunkte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien	78
A3.4.1	Gesamtmortalität	78
A3.4.2	Vollständiger Wundverschluss	79
A3.4.3	Wundrezidive.....	79
A3.4.4	Schmerz	79
A3.4.5	Amputationen.....	80
A3.4.6	Ergebnisse zu Hospitalisierung.....	80
A3.4.7	Ergebnisse zum Gesundheitszustand	81
A3.4.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	81
A3.4.9	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	82
A3.4.10	Metaanalysen	82
A3.4.11	Sensitivitätsanalysen	82
A4	Kommentare.....	83
A4.1	Nichtberücksichtigung von Ergebnissen zu normobar arbeitenden Modalitäten der TOT für die bewertungsrelevante Methode.....	83
A4.2	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	83
A4.3	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	84
A4.4	Relevante Aspekte für Betroffene	85
A4.5	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	86
A5	Literatur.....	145
A6	Studienlisten.....	154
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	154
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche.....	155

A7	Suchstrategien	157
A7.1	Bibliografische Datenbanken.....	157
A7.2	Studienregister	160
A7.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	161
A8	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	162

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: DFU-Klassifikation nach Wagner/Armstrong.....	2
Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	15
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	20
Tabelle 4: Relevanz der vom Hersteller im Rahmen von N25-05 vorgelegten Studien zur Behandlung von DFU	24
Tabelle 5: Ergebnisse – Yellin 2022	29
Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	40
Tabelle 7: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	48
Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	50
Tabelle 9: Übersicht über Herstelleranfragen.....	51
Tabelle 10: Durch Hersteller übermittelte und für die Nutzenbewertung relevante Studien bzw. Dokumente	52
Tabelle 11: Durch Hersteller übermittelte Studien bzw. Dokumente, die für die Bewertung des Potenzials herangezogen wurden	52
Tabelle 12: Im Rahmen der Anhörung genannte relevante Studien bzw. Dokumente.....	53
Tabelle 13: Studienpool der Nutzenbewertung.....	54
Tabelle 14: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studie ohne berichtete Ergebnisse.....	55
Tabelle 15: Übersicht der geprüften Charakteristika und Endpunkte aus dem IPD- Dokument_1, IPD-Dokument_final und Statistikreport zur Studie Frykberg 2020.....	56
Tabelle 16: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen beider IPD- Dokumente (IPD-Dokument _1 und IPD-Dokument_final) zur Studie Frykberg 2020.....	61
Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	70
Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien	71
Tabelle 19: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	73
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch.....	74
Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	77
Tabelle 22: Ergebnisse – Mortalität	78
Tabelle 23: Ergebnisse – vollständiger Wundverschluss (Frykberg 2020)	79
Tabelle 24: Ergebnisse – Amputationen	80

Tabelle 25: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	81
Tabelle 26: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse (Frykberg 2020).....	82
Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht.....	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Angaben zum UTC Ulkusgrad aus dem IPD-Dokument_final (Interventionsgruppe).....	12
Abbildung 2: Angaben zum UTC Ulkusgrad aus dem IPD-Dokument_final (Kontrollgruppe)	13
Abbildung 3: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CDO	Continuous Delivery of Oxygen (Kontinuierliche Zufuhr von Sauerstoff)
CER	Clinical Evaluation Report
CWIS	Cardiff Wound Impact Schedule
DFU	diabetisches Fußulkus
ECRI	Emergency Care Research Institute
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GCP	Good clinical Practice
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
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
IPD	individuelle Patientendaten
ITT	Intention to treat
LCPO	Low Constant Pressure Oxygen (Sauerstoff mit niedrigem konstantem Druck)
NG	NICE Guideline
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	Numeric Rating Scale
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PNP	Polyneuropathie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
SÜ	systematische Übersicht
TOT	Topical Oxygen Therapy (topische Sauerstofftherapie)
UTC	University of Texas Classification
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss
VVS	Vakuumversiegelung
WIFI	Wound, Ischemia, and foot Infection

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] (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: DFU-Klassifikation nach Wagner/Armstrong [14,15]

	Wagner-Grad					
	0	1	2	3	4	5
Armstrong-Stadium						
A	Prä- und postulzerative Läsion	Oberflächliche Wunde	Wunde bis zur Ebene von Sehne und Kapsel	Wunde bis zur Ebene von Knochen und / oder Gelenk	Nekrose von Fußteilen	Nekrose des gesamten Fußes
B	mit Infektion					
C	mit Ischämie					
D	mit Infektion und Ischämie					
DFU: diabetisches Fußulkus						

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 (Débridement, 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 (VVS) 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 regelhaft

ohne Druck arbeitet, 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 diabetischem Fußulkus.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus.

Die Prüfintervention bildete 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 GKV enthalten sein.

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

Für die Untersuchung wurden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

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

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

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

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Lag eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten, Autorenanfragen und aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

In dem Fall, dass kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden abgeleitet werden konnte, wurde eine Aussage zum Potenzial der Intervention im Sinne einer erforderlichen Behandlungsalternative getroffen. Dieser Fall ist im vorliegenden Bericht eingetreten (siehe Abschnitt A1.2, Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf).

4 Ergebnisse der Nutzenbewertung

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurde keine systematische Übersicht als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung ergab 2 für die Fragestellung relevante randomisierte kontrollierte Studien.

Es wurden keine geplanten oder laufenden Studien identifiziert. Des Weiteren wurden 1 abgebrochene Studie ohne berichtete Ergebnisse und 1 Studie mit unklarem Status identifiziert. Die letzte Suche fand am 24.07.2025 statt.

4.2 Fehlende Verwertbarkeit der Studie Frykberg 2020 aufgrund von Inkonsistenzen zwischen unpublizierten und publizierten Daten

Für eine der beiden eingeschlossenen RCTs, Frykberg 2020, war neben den Ergebnissen in Publikation und Studienregistereintrag zunächst ein durch den Hersteller übermitteltes Dokument mit patientenindividuellen Rohdaten (IPD) zur Verfügung gestellt worden (im Folgenden als IPD-Dokument_1 bezeichnet). Es handelte sich um eine Datei im XLS-Format (für Microsoft Excel) mit 14 Datenblättern, insgesamt 869 Datenspalten und jeweils bis zu 75 Zeilen. Der Dateiname lautete: „TWO2 DFU RCT CONFIDENTIAL MASTER DATASET“. Dieses IPD-Dokument_1 wurde während der Erstellung des Vorberichts vorgelegt, nachdem um Übermittlung der vollständigen Studienergebnisse gebeten worden war. Denn die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerz sollten gemäß Studienprotokoll erhoben werden, jedoch wurden Ergebnisse dazu in der Publikation nur unvollständig berichtet. Nachdem im IPD-Dokument_1 zunächst Unstimmigkeiten zum Endpunkt vollständiger Wundverschluss nach 12 Monaten aufgefallen waren, erfolgte ein Abgleich von sowohl als wesentlich erachteten Patientencharakteristika als auch von Einträgen zu bewertungsrelevanten binären Endpunkten. Die im Einzelnen zwischen IPD-Dokument_1 und publizierten Studiendokumenten abgeglichenen Patientencharakteristika bzw. Endpunkte, die diesen jeweils zugeordneten Spaltenbezeichnungen bzw. Tabellenblätter sowie die jeweils dazugehörige Operationalisierung und Interpretation sind in Tabelle 15 abgebildet. Tabelle 16 liefert eine vollständige Übersicht der Bezeichnungen aller Tabellenblätter und Spalten des IPD-Dokuments_1. Das bei diesem Abgleich identifizierte qualitative und quantitative Ausmaß an Inkonsistenzen führte zunächst dazu, dass die verfügbaren Daten zur Studie Frykberg 2020 für die Nutzenbewertung als nicht verwertbar erachtet wurde. Auf eine erneute Nachforderung beim Hersteller nach statistischen Auswertungen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerz war in Folge der identifizierten Inkonsistenzen verzichtet worden.

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht hatte der Hersteller erklärt, bei dem IPD-Dokument_1 habe es sich um eine nicht finalisierte Arbeitsversion gehandelt, die den Stand vor Abschluss der quelldatengestützten Verifikation widerspiegele. Er legte daraufhin 3 neue studienbezogene Dokumente vor: eine „quellenverifizierte Excel-Masterdatei“ (Datei im XLS-Format (für Microsoft Excel) und im PDF-Format, im Folgenden IPD-Dokument_final genannt), ein „datumgestempelter Archivausdruck“ im PDF-Format von Teilen dieser Masterdatei sowie den „abschließenden Statistikerbericht“ (Version 2.4, 21.05.2019; im folgenden Statistikreport genannt). Gemäß Hersteller würden „alle drei Unterlagen konsistent (belegen), dass der Enddatensatz der Studie korrekt ist und mit den publizierten Ergebnissen übereinstimmt“.

Es wurde daraufhin erneut ein Abgleich derselben Baselinecharakteristika und Ergebnisse vorgenommen, die bereits im Rahmen des Vorberichts abgeglichen worden waren – dieses Mal zwischen dem IPD-Dokument_final und der Publikation (vgl. dazu auch Tabelle 15). Darüber hinaus wurden auch Angaben aus dem Statistikreport mit den entsprechenden Angaben im IPD-Dokument_final einerseits und mit den publizierten Baselinecharakteristika und Ergebnissen andererseits geprüft (siehe Tabelle 15). Auf einen vollständigen Abgleich der Daten aus dem IPD-Dokument_final mit den Angaben aus den übrigen Dokumenten wurde aufgrund des hohen Prüfaufwands der darin ausschließlich enthaltenen Rohdaten verzichtet.

Das bei dem erneuten Abgleich identifizierte qualitative und quantitative Ausmaß an Inkonsistenzen führte weiterhin dazu, dass die verfügbaren Daten zur Studie Frykberg 2020 für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht verwertbar erachtet wurden. Die wissenschaftliche Erörterung (mündliche Anhörung) zum Vorbericht konnte die Zweifel an der Integrität der Studiendokumente nicht ausräumen.

Weil der Studienregistereintrag der Studie Frykberg 2020 nach Aussage des Herstellers in der Anhörung zum Vorbericht „vorläufige Daten“ enthält und sich der Status der endgültigen Analyse in der Publikation Frykberg 2020 und im IPD-Dokument_final widerspiegele, wurde der Studienregistereintrag im vorliegenden Abschlussbericht nicht weiter berücksichtigt.

In den folgenden Abschnitten werden die beobachteten Abweichungen in den Patientencharakteristika (Abschnitte 4.3 und A3.3) sowie in den Ergebnissen ausgewählter Endpunkte (Abschnitte 4.6 und A3.4) unter Berücksichtigung der vorgetragenen Argumente aus der Anhörung zum Vorbericht dargelegt.

4.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Frykberg 2020

Die doppelblinde RCT Frykberg 2020 [23] verglich die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie (konkret die HCPO) mit einer Scheinbehandlung, jeweils zusätzlich zur Standardwundbehandlung, bei Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus.

Beteiligt waren 17 Studienzentren in den USA, Großbritannien, Frankreich, Deutschland und Luxemburg. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 11/2014 und 12/2017.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 89 Jahre mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes (glykiertes Hämoglobin [HbA1c] $\leq 12\%$) und nicht heilenden diabetischen Fußulzera am oder unterhalb des Knöchels (University of Texas Classification [UTC] Ulkusgrad 1 oder 2, $\geq 1\text{ cm}^2$ und $< 20\text{ cm}^2$ nach Débridement), die seit mehr als 4 Wochen und weniger als 1 Jahr bestanden und für mindestens 4 Wochen mit der Standardversorgung behandelt worden waren. Sofern mehrere Ulzera vorhanden waren, wurde das zu Studienbeginn flächenmäßig größte als Index-Ulkus ausgewählt. Patientinnen und Patienten mit Gangrän, Osteomyelitis, einer Knochenfreilegung am Index-Ulkus, einer schweren Infektion oder Ischämie wurden ausgeschlossen, ebenso wie Patientinnen und Patienten mit geplanter Revaskularisation oder einer vaskulären Operation in den letzten oder nachfolgenden 30 Tagen.

Tatsächlich randomisiert wurden nur solche Patientinnen und Patienten, bei denen in einer 2-wöchigen Run-in-Phase eine Wundflächenreduktion von weniger als 30 % eintrat. Zu Beginn der Run-in Phase wurde das Index-Ulkus in den jeweiligen Studienzentren debridiert und mit standardisierten gasdurchlässigen Wundverbänden versorgt (gemäß der Rückmeldung des Herstellers in der Anhörung zum Vorbericht: Schaumverbände und bei trockenen Wunden zusätzlich Hydrogel). Zudem erhielten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine abnehmbare Fußorthese. Die Wundverbände wurden in der häuslichen Umgebung von den Patientinnen und Patienten selbst oder durch Betreuungspersonen gewechselt, verblieben jedoch gemäß der Rückmeldung des Herstellers in der Anhörung zum Vorbericht in jedem Fall während der Behandlung mit HCPO- oder Scheingerät auf der Wunde. Bei den wöchentlichen Terminen in den jeweiligen Studienzentren wurden die Wunden bei Bedarf debridiert, die Therapiestunden des HCPO- bzw. Scheingeräts ausgewertet und das von den Patientinnen und Patienten in einem Behandlungstagebuch dokumentierte Tragen des Entlastungsschuhs verifiziert. Diese in der Run-in Phase begonnene Behandlung stellte gleichzeitig die Standardwundbehandlung während der Studie dar und wurde nach Randomisierung als Sockeltherapie in beiden Studienarmen fortgesetzt, entweder bis die Wunde geschlossen war oder bis spätestens Woche 12 nach Randomisierung.

Das in der Interventionsgruppe zusätzlich zur Standardwundbehandlung eingesetzte HCPO-System bestand aus einem Sauerstoffkonzentrator, einer Steuereinheit und einer mittels einer aufblasbaren Manschette geschlossenen Einwegkammer, in die der zu behandelnde Fuß eingeführt wurde. Bei der Behandlung mittels HCPO-Gerät wurde befeuchteter Sauerstoff unter zyklischem Druck von 10 bis 50 mbar in die Einwegkammer eingeleitet.

In der Vergleichsgruppe kam zusätzlich zur Standardwundbehandlung ein Scheingerät zum Einsatz. Laut Studienprotokoll [24] unterschied sich die Funktionsweise des Scheingeräts vom

HCPO-Gerät allein dadurch, dass weder Sauerstoff noch dessen hyperbare und zyklische Applikation zum Einsatz kamen. Stattdessen war die Wunde in der Einwegkammer laut Aussage des Herstellers in der wissenschaftlichen Erörterung lediglich unbefeuchteter Umgebungsluft ohne Anwendung von Druck ausgesetzt. Die Einrichtung und Einweisung in die Geräte erfolgte durch gegenüber der Gruppenzuteilung verblindete Personen. Die Therapie mittels HCPO bzw. Scheingerät wurde in Heimanwendung für täglich jeweils 90 Minuten an 5 Tagen in der Woche durchgeführt und endete bei Heilung des Ulkus oder nach 12 Wochen.

Primärer Endpunkt der Studie war der vollständige Wundverschluss des Index-Ulkus zum Zeitpunkt 12 Wochen. Dieser war operationalisiert als vollständige Epithelisierung, die 2 Wochen nach erstmaligem Auftreten bestätigt werden musste. Sekundäre Endpunkte umfassten u. a. Wundflächenveränderung, Amputation und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die letzte Erhebung war rund 12 Monate nach Randomisierung geplant. Die Personen, die die Wunden beurteilten, waren gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet.

In der Publikation wird beschrieben, dass 220 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden sollten. Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich des Effekts sei ein gruppensequenzielles Design gewählt worden mit 3 prädefinierten Analysen, und zwar nachdem 1/3 (73), 2/3 (146) und schließlich alle (220) Patientinnen und Patienten eingeschlossen und die bis zu 12-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen haben würden. Laut Angaben in der Publikation empfahl das unabhängige Data Monitoring Committee basierend auf der 1. Auswertung – nach Einschluss und bis zu 12-wöchiger Behandlung von 73 Personen – die Rekrutierung entsprechend den vorab getroffenen Festlegungen zu beenden, da sich im primären Endpunkt eine Überlegenheit der Behandlung mittels HCPO gegenüber der Scheinbehandlung zeigte. Laut dem statistischen Analyseplan (SAP) sollte die Studie vorzeitig beendet werden, wenn der primäre Endpunkt für einen p-Wert von 0,022 statistisch signifikant war (Pocock Methode). Für diesen Endpunkt war laut Studienprotokoll die Auswertung mittels Chi²-Test geplant, laut SAP jedoch mittels logistischer Regression. Die Covariablen, die für die logistische Regression gemäß Publikation berücksichtigt wurden, wichen von der Planung im SAP ab. Aufgrund fehlender Einordnung ist unklar, welche der geplanten bzw. tatsächlich durchgeführten Analysen zum Studienabbruch führte. Insgesamt wurden 73 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen (Interventionsgruppe: Standardwundbehandlung + HCPO; N = 36 bzw. Vergleichsgruppe: Standardwundbehandlung + Scheinbehandlung; N = 37).

Laut der Publikation waren zu Studienbeginn die 73 randomisierten Patientinnen und Patienten (86 % Männer) im Mittel 63,3 Jahre alt. In beiden Gruppen waren jeweils 89 % der Personen von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen. Bei den übrigen Patientinnen und Patienten lag ein Diabetes mellitus Typ 1 vor. Hinsichtlich einer vorherigen Amputation an der Index-Extremität (Intervention vs. Kontrolle: 47,2 % vs. 21,6 %) und des UTC Ulkusgrad (Intervention

vs. Kontrolle: 61,1 % vs. 83,8 % mit Ulkusgrad 1; 38,9 % vs. 16,2 % mit Ulkusgrad 2) zeigten sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Studienbeginn. Dies traf auch für den Laborwert CRP (C-reaktives Protein) zu (MW [SD] in nmol/L: 65,7 [96,2] vs. 140 [173]).

Ergebnis des Abgleichs von ausgewählten Baselinecharakteristika zwischen den vorgelegten Studiendokumenten und der Publikation Frykberg 2020

Wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, erfolgte für den vorliegenden Abschlussbericht erneut ein Abgleich von ausgewählten Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Baseline zwischen den publizierten Ergebnissen zu Frykberg 2020 einerseits und den vom Hersteller übermittelten Studiendokumenten (für den Abschlussbericht: Statistikreport und IPD-Dokument_final) andererseits. Der Abgleich zwischen Publikation und dem IPD-Dokument_final erfolgte für die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp, Wundklassifikation (UTC Ulkusgrad), neuropathischer Fuß und Raucherstatus. Die verfügbaren Angaben im Statistikreport wurden darüber hinaus mit den publizierten Baselinecharakteristika (siehe Tabelle 2 in der Publikation) der Publikation Frykberg 2020 abgeglichen (siehe Tabelle 15).

Neuropathischer Fuß und Raucherstatus

Bezüglich der Variablen neuropathischer Fuß und Raucherstatus bestanden zwischen dem IPD-Dokument_final und der Publikation Inkonsistenzen (siehe Tabelle 20). Die diesbezüglich bereits im Rahmen des Vorberichts identifizierten Inkonsistenzen bestanden somit weiterhin. Angaben zu diesen beiden Baselinecharakteristika sind im Statistikreport nicht enthalten, sodass ein Abgleich zwischen Publikation und Statistikreport diesbezüglich nicht erfolgen konnte.

UTC Ulkusgrad

Die im Vergleich zu den im Rahmen des Vorberichts auf Basis des IPD-Dokuments_1 identifizierten Inkonsistenzen hinsichtlich des UTC Ulkusgrads zu Baseline bestehen im Abgleich mit den finalen Dokumenten nicht mehr. Sowohl die Angaben aus dem IPD-Dokument_final als auch die Angaben im Statistikreport hierzu (Tabelle 11 „Texas Score at Baseline, week 4, week 8 and week 12“) stimmen mit den publizierten Angaben überein.

Es bestehen jedoch Unsicherheiten, inwiefern einige der im Vergleich zum IPD-Dokument_1 abweichenden Einträge insbesondere mit Blick auf den Verlauf der Erhebungszeitpunkte medizinisch plausibel sind. Am Beispiel des Eintrags in der Zeile mit der Nr. 4 in Abbildung 1 wurde die Wunde zum Zeitpunkt des Screenings als UTC Ulkusgrad IIA klassifiziert, zu Baseline 1 Woche später als UTC Ulkusgrad IIC und wiederum 1 Woche später sowie in den darauffolgenden Wochen – sofern Einträge vorhanden – als UTC Ulkusgrad IA oder IIA. Ähnliche Auffälligkeiten wurden auch für weitere Einträge festgestellt (siehe Abbildung 1 für die Interventionsgruppe und Abbildung 2 für die Vergleichsgruppe). Der Hersteller betonte auf Rückfrage im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht, dass die

Klassifizierung des UTC Ulkusgrads nicht allein für Baseline, sondern für sämtliche Erhebungszeitpunkte abschließend verifiziert worden sei. Die beschriebenen Implausibilitäten konnten daher auch in der wissenschaftlichen Erörterung nicht ausgeräumt werden.

	AU	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH
1	University of TX Scr	University of TX BL	University of TX W1	University of TX W2	University of TX W3	University of TX W4	University of TX W5	University of TX W6	University of TX W7	University of TX W8	University of TX W9	University of TX W10	University of TX W11	University of TX W12
2	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
3	IA	IIA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	0	0	0	0
4	IIA	IIC	IA	IA	IA	0	IIA	IA	IA	IA	0	IA	IA	IA
5	IA	IA	IA	IA	IA	0	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
6	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	0
7	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
8	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	0	0	0	0	0	0	IA
9	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
10	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
11	IA	IA	IA	IA	IA	IA	0	0	0	0	0	0	0	0
12	IA	IA	IA	IA	IA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	0	0	0	0	0	0	0
14	IA	IA	IA	IA	IA	IA	0	0	0	0	0	0	0	IA
15	IA	IA	IA	0	IA	IA	0	0	IA	0	0	0	0	0
16	IA	IA	IA	IA	0	IA	IA	0	IA	IA	IA	IA	0	IA
17	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
18	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
19	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
20	IA	IIA	IIA	IIA	IIA	IA	IIA	IIA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
21	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
22	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
23	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	0	0	0	0
24	IA	IA	IA	IA	IA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	IA	IA	IA	IIA	IIA	IIA	0	0	0	0	0	0	0	0
26	IIA	IIC	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
27	IA	IC	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	0	0	0	0	0
28	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
29	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	0	0	0	0	0
30	IIA	IIC	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IA	IA	IA	IA	0
31	IIB	IIB	IIB	IIB	IIB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IA
32	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
33	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
34	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	0	0	0	0	0
35	IA	IIA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IC	0	IA	IA	IA
36	IA	IIA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
37	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	0	0	0	0
38														
39														

Abbildung 1: Angaben zum UTC Ulkusgrad aus dem IPD-Dokument_final (Interventionsgruppe): rot umrandet sind diejenigen Zeilen, für die Einträge in der Spalte „University of TX BL“ (entspricht UTC Ulkusgrad zu Baseline) vom IPD-Dokument_1 abweichen; CVD B entspricht dem Datensatz der Interventionsgruppe.

	AU	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH
	University of TX Scr	University of TX BL	University of TX W1	University of TX W2	University of TX W3	University of TX W4	University of TX W5	University of TX W6	University of TX W7	University of TX W8	University of TX W9	University of TX W10	University of TX W11	University of TX W12
1														
2	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
3	IA	IIC	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IIIB	O	O	O
4	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	O	O	O	O	O	O
5	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
6	IA	IC	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	O	IA	IA	IA	IA
7	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
8	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
9	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	O	O	O	O	O	O
10	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
11	IA	IA	IA	IA	IA	IA	O	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
12	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IC	IB	IB	IB	IA	IA	IA	IA
13	IB	IB	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
14	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	O	IA
15	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
16	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
17	IB	IB	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	O	O	O	O
18	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	O	IB
19	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
20	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
21	IIA	IIC	IIA	IA	IIA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
22	IA	IIA	IIA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	O	O	O	O	O
23	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	O	IA	IIA
24	IA	IIC	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IIIB	O	O	O	O	O
25	IA	IA	IA	IA	IA	IA	O	O	O	O	O	O	O	O
26	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
27	IA	IA	IA	IA	IA	IA	O	O	O	O	O	O	O	O
28	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	O
29	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
30	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	O	O	O	O	O	O
31	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
32	IB	IB	IB	IB	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
33	IB	IA	IA	IA	IB	O	O	O	O	O	O	O	O	IIIA
34	IA	IA	IA	IB	IB	IB	IA	IB	IA	IA	IA	IA	IA	IA
35	IIA	IIA	IIA	IIA	O	IIA	O	O	O	IB	IA	IB	O	IA
36	IA	IA	IA	IA	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
37	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
38	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	O
39														
40														

Abbildung 2: Angaben zum UTC Ulkusgrad aus dem IPD-Dokument_final (Kontrollgruppe): rot umrandet sind diejenigen Zeilen, für die Einträge in der Spalte „University of TX BL“ (entspricht UTC Ulkusgrad zu Baseline) vom IPD-Dokument_1 abweichen; CVD A entspricht dem Datensatz der Kontrollgruppe.

Leslie 1988

Die unverblindete RCT Leslie 1988 [25] verglich die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie („topical hyperbaric oxygen“) und Standardwundbehandlung mit alleiniger Standardwundbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus. Beteiligt war 1 Studienzentrum in den USA.

Die Rekrutierung erfolgte zwischen 04/1983 und 07/1985. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus und einem klar abgegrenzten DFU in kreisförmiger oder elliptischer Form, das am oder unter dem Knöchel lokalisiert war. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen der Zustand

ihres DFU eine dringende Amputation nötig machte, eine sichtbare Knochenfreilegung bestand oder nekrotisches Gewebe vorhanden war. Weitere Ausschlusskriterien umfassten Krepitation, schwere Ischämie und anhaltendes Fieber $> 37,8^{\circ}\text{C}$.

Laut Publikation wurden 28 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und in die Interventionsgruppe (Standardwundbehandlung + lokal-hyperbare Sauerstofftherapie; N = 12) bzw. die Vergleichsgruppe (Standardwundbehandlung; N = 16) randomisiert. Sofern mehrere Ulzera vorhanden waren, wurde zu Studienbeginn 1 Index-Ulkus ausgewählt.

Vor Randomisierung wurden die Wunden jeweils einmalig debridiert. Die Behandlung in der Interventionsgruppe mittels lokal-hyperbarer Sauerstofftherapie wurde 2-mal täglich jeweils 90 Minuten über einen Zeitraum von 14 Tagen durchgeführt. Die Standardwundbehandlung wurde laut Publikation von den jeweiligen Hausärztinnen und Hausärzten übernommen, die nicht in die Studie involviert waren. Diese umfasste die intravenöse Gabe von Antibiotika, die Behandlung mit feuchten bis trockenen Wundverbänden sowie Bettruhe. Ob die Patientinnen und Patienten zusätzlich mit einem Entlastungsschuh versorgt wurden, ist nicht berichtet.

Zu Studienbeginn waren die 28 randomisierten Patientinnen und Patienten (57 % Männer) im Mittel 49 Jahre alt. 14,3 % der Personen hatten einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Neben der Mortalität wurden die Endpunkte Veränderung der Wundfläche und -tiefe, Nüchternblutzucker und die Anzahl der Bakterienkulturen in der Wunde erhoben. Die Endpunkte wurden an Tag 7 und an Tag 14 nach Randomisierung erhoben.

4.4 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus den beiden eingeschlossenen Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 2 zeigt die Übersicht der jeweils verfügbaren Daten.

Die Studie Leslie 1988 lieferte ausschließlich Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität nach 2 Wochen.

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte										
	Mortalität	Morbidität						LQ	Nebenwirkungen		
	Gesamtmortalität	Vollständiger Wundverschluss	Wundrezidive	Schmerz	Amputation	Hospitalisierung	Gesundheitszustand	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Gerätebezogene SUEs	Abbrüche wegen UEs
Frykberg 2020	○	○	○ ^a	○ ^b	○	–	○ ^c	○ ^d	○	○	–
Leslie 1988	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Aufgrund von Inkonsistenzen zwischen der Publikation und den vom Hersteller übermittelten Studiendokumenten waren die vorliegenden Daten der Studie Frykberg 2020 in ihrer Gesamtheit nicht verwertbar (siehe insbesondere Abschnitte 4.2, 4.3, 4.6, 4.7, A3.4 und Kapitel 6) –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben. a. Die Auswertung von Rezidiven erfolgte laut Publikation Frykberg 2020 für den Zeitpunkt 52 Wochen und nur für solche Patientinnen und Patienten, bei denen ein vollständiger Wundverschluss bis zum Abschluss der bis zu 12-wöchigen Behandlungshase eintrat. Patientinnen und Patienten mit vollständigem Wundverschluss später als 12 Wochen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die entsprechenden Ergebnisse waren schon deshalb nicht verwertbar. b. Erhoben mit NRS. Im Statistikreport wurden Ergebnisse für den Auswertungszeitpunkt nach 12 Wochen berichtet. Auf eine Darstellung der Auswertungen nach 12 Wochen auf Basis des Statistikreports wurde im vorliegenden Abschlussbericht verzichtet, da die vorliegenden Daten der Studie Frykberg 2020 in ihrer Gesamtheit nicht verwertbar waren. Gemäß Hersteller standen für die Analysen zu den gemäß Studienprotokoll geplanten späteren Auswertungszeitpunkten nicht mehr ausreichend Daten von Patientinnen und Patienten zur Verfügung, sodass die Daten für einen statistischen Vergleich unzureichend gewesen seien. Da keine Daten in den IPD-Dokumenten zu den späteren Auswertungszeitpunkten vorlagen, ist dies nicht zu überprüfen. Diese Begründung fand sich in keinem der verfügbaren Studiendokumente. c. Erhoben mit VAS des EQ-5D. Daten zu sämtlichen Erhebungszeitpunkten lagen ausschließlich in Form des IPD-Dokuments des Herstellers vor. Auf eine eigene statistische Auswertung dieser Daten wurde verzichtet. Im Statistikreport wurden keine Ergebnisse berichtet. d. Erhoben mit CWIS. Daten zu den Auswertungszeitpunkten 24 Wochen und 52 Wochen nach Randomisierung lagen ausschließlich in Form des IPD-Dokuments vor. Auf eine eigene statistische Auswertung dieser Daten wurde verzichtet. Gemäß Hersteller standen für die Analysen zu späteren Erhebungszeitpunkten nicht mehr ausreichend Daten von Patientinnen und Patienten zur Verfügung, sodass die Daten für einen statistischen Vergleich unzureichend waren. Diese Begründung fand sich allerdings in keinem der verfügbaren Studiendokumenten. CWIS: Cardiff Wound Impact Schedule; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen; IPD: individuelle Patientendaten; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; NRS: Numeric Rating Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale											

4.5 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend sowohl für die Studie Frykberg 2020 als auch für Studie Leslie 1988 als hoch eingestuft.

Frykberg 2020

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie Frykberg 2020 basierte auf der Publikation Frykberg 2020, dem Studienprotokoll und dem SAP. Hinweise des Herstellers aus der Anhörung zum Vorbericht wurden ebenfalls berücksichtigt (siehe Abschnitt A1.2).

Bei der Studie Frykberg 2020 war der Grund für die erfolgte Einstufung eine in der Gesamtschau möglicherweise fehlende ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es zeigten sich bei nahezu allen relevanten Endpunkten Unterschiede hinsichtlich der laut SAP bzw. Studienprotokoll geplanten Auswertungsmethodik und der gemäß Publikation letztlich durchgeführten Analysen:

- Für den primären Endpunkt war neben dem Chi²-Test auch eine logistische Regression geplant, bei der laut Publikation Covariablen berücksichtigt wurden, die laut SAP nicht geplant waren bzw. von diesem abwichen.
- Für den Endpunkt Amputationen war gemäß Studienprotokoll Fishers exakter Test als Signifikanztest geplant, gemäß Publikation wurde jedoch der Chi²-Test berechnet.
- Die Ergebnisse des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität sollten gemäß Studienprotokoll und SAP mittels linearer Regression ausgewertet werden, gemäß Publikation wurde jedoch der t-Test berechnet.
- Für den Endpunkt Nebenwirkungen wurde im Studienprotokoll angegeben, dass kein Gruppenvergleich durchgeführt werden sollte. Laut SAP sollte dagegen eine adjustierte negative Binomialregression durchgeführt werden. In der Publikation wurde letztlich die Anzahl der Ereignisse angegeben und ein Chi²-Test berechnet.

Leslie 1988

Das endpunktübergreifende hohe Verzerrungspotenzial der Studie Leslie 1988 resultiert insbesondere aus der Unklarheit hinsichtlich der ergebnisunabhängigen Berichterstattung. Im Methodenteil der Publikation wird nicht differenziert für die erhobenen Endpunkte angegeben, welche Auswertung geplant bzw. durchgeführt wurde. Es ließ sich darüber hinaus nicht abschätzen, ob die berichteten Endpunkte vollständig waren und es wurde keine Fallzahlplanung berichtet. Es liegt kein Studienprotokoll oder Studienregistereintrag vor.

4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Trotz fehlender Verwertbarkeit sämtlicher Daten der Studie Frykberg 2020 werden im Folgenden die verfügbaren publizierten Ergebnisse dargestellt und für die binären Endpunkte etwaige Abweichungen zum IPD-Dokument beschrieben.

4.6.1 Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität lagen sowohl Ergebnisse für die Studie Frykberg 2020 als auch für die Studie Leslie 1988 vor.

Laut Publikation zur Studie Frykberg 2020 gab es sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe jeweils 2 Todesfälle bis zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Randomisierung (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 2 (5,6 %) vs. 2 (5,4 %); OR [95 %-KI]: 1,03 [0,14; 7,73]; $p > 0,999$). Diese Angaben decken sich mit den Angaben im IPD-Dokument_final des Herstellers.

In der Studie Leslie 1988 trat in der Kontrollgruppe 1 Todesfall innerhalb der 2-wöchigen Studiendauer auf (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 0 (0 %) vs. 1 (6,3 %); OR [95 %-KI]: 0,41 [0,02; 11,05]; $p = 0,561$). Es liegt für diesen Endpunkt eine unzureichende Datenlage vor, da das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt so unpräzise ist, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.

4.6.2 Ergebnisse zu vollständigem Wundverschluss

Gemäß den Angaben in der Publikation Frykberg 2020 zeigte sich für den primären Endpunkt vollständiger Wundverschluss nach 12 Wochen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 15 (41,7 %) vs. 5 (13,5 %); OR [97,8 %-KI]: 4,57 [1,19; 17,57]; $p = 0,010$). Die in der Publikation angegebenen Häufigkeiten decken sich mit den Angaben im IPD-Dokument_final und im Statistikreport.

Laut Publikation bestand nach 52 Wochen der statistisch signifikante Vorteil hinsichtlich vollständigem Wundverschluss fort (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 20 (56 %) vs. 10 (27 %); $p = 0,014$). Gemäß Flowchart (Abbildung 1 in der Publikation) waren für diese Auswertung nur noch 27 (75 %) Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 27 (73 %) in der Kontrollgruppe verfügbar. In die Auswertung flossen alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, sodass 9 bzw. 10 Personen vermutlich als Nicht-Responder (Personen ohne vollständigen Wundverschluss) ersetzt wurden. Die in der Publikation angegebenen Häufigkeiten decken sich mit den Angaben im IPD-Dokument_final und im Statistikreport. Es handelt sich beim vollständigen Wundverschluss nach 12 Monaten um einen nicht präspezifizierten Endpunkt.

4.6.3 Ergebnisse zu Wundrezidiven

Die Auswertung von Rezidiven erfolgte laut Publikation Frykberg 2020 für den Zeitpunkt 52 Wochen und nur für solche Patientinnen und Patienten, bei denen ein vollständiger Wundverschluss bis zum Abschluss der bis zu 12-wöchigen Behandlungsphase eintrat. Patientinnen und Patienten mit vollständigem Wundverschluss später als 12 Wochen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die entsprechenden Ergebnisse waren schon deshalb nicht verwertbar.

4.6.4 Ergebnisse zu Schmerz

Der patientenberichtete Endpunkt Schmerz wurde laut Studienprotokoll mittels einer Numeric Rating Scale (NRS) für die Zeitpunkte 12, 24 und 52 Wochen erhoben, jedoch in der Publikation Frykberg 2020 nicht berichtet. Im Statistikreport sind Ergebnisse für beide Gruppen zum Zeitpunkt 12 Wochen berichtet und der Gruppenunterschied nach 12 Wochen wird als statistisch nicht signifikant beschrieben (t-Test; $p = 0,68$). Auf eine Darstellung der Auswertungen nach 12 Wochen auf Basis des Statistikreports wurde im vorliegenden Abschlussbericht verzichtet, da die vorliegenden Daten der Studie Frykberg 2020 in ihrer Gesamtheit nicht verwertbar waren.

Gemäß Hersteller standen für die Analysen zu den ursprünglich geplanten späteren Auswertungszeitpunkten nicht mehr ausreichend Daten von Patientinnen und Patienten zur Verfügung, sodass die Daten für einen statistischen Vergleich unzureichend gewesen seien. Da keine Daten in den IPD-Dokumenten zu den späteren Auswertungszeitpunkten vorlagen, ist dies nicht zu überprüfen. Diese Begründung des Herstellers fand sich darüber hinaus in keinem der verfügbaren Studiendokumente.

4.6.5 Ergebnisse zu Amputationen der Index-Extremität

Auf Basis der publizierten Ergebnisse zu Frykberg 2020 zeigte sich für den Endpunkt Amputationen der Index-Extremität nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 2 (5,6 %) vs. 3 (8 %); OR [95 %-KI]: 0,67 [0,10; 4,25]; $p = 0,766$).

Diese Angaben stimmen zwar mit den Angaben zu den Häufigkeiten im Statistikreport (bezeichnet als „Amplx“ in einer Tabelle zu „Serious Adverse Events“) überein.

Allerdings wurden abweichend dazu im IPD-Dokument_final in der Interventionsgruppe 3 und in der Kontrollgruppe 2 Amputationen der Index-Extremität berichtet (Spalte „Intra Study Index Amputation“ im Tabellenblatt MASTER CVD). Daneben existiert eine weitere Spalte („Amplx“ im Tabellenblatt Master Safety), die vermutlich ebenfalls Amputationen der Index-Extremität enthält, in der jedoch wiederum abweichende Häufigkeiten berichtet sind (siehe auch Tabelle 24).

4.6.6 Ergebnisse zu Hospitalisierung

Dieser Endpunkt wurde in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

4.6.7 Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Der patientenberichtete Endpunkt Gesundheitszustand wurde laut Studienprotokoll in Frykberg 2020 mittels einer Visual Analogue Scale (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen (EQ-5D) für die Zeitpunkte 12, 24 und 52 Wochen erhoben, jedoch sind weder in der Publikation noch im Statistikreport Ergebnisse berichtet. Daten lagen in Form des IPD-Dokument_final vor. Auf eine eigene statistische Auswertung dieser Daten wurde verzichtet.

4.6.8 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Für den patientenberichteten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Publikation Frykberg 2020 für die 3 Skalen des Cardiff Wound Impact Schedule (CWIS) „well-being improvement“, „social life improvement“ und „physical symptom improvement“ jeweils die Änderung nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert betrachtet. Im Statistikreport wurden für jede der 3 Skalen darüber hinaus die Werte zu Baseline und nach 12 Wochen (MW und SD) sowie die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten berichtet.

Hinsichtlich der Skala „well-being improvement“ ergab sich bezüglich der Änderung zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe (Intervention vs. Kontrolle, MW (SD): 9,1(13,9) vs. -0,1 (16,9); $p = 0,033$). Zur Bewertung der Relevanz des Unterschieds wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) mit 95 %-KI herangezogen. Das 95 %-KI für die SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$ (Hedges'g [95 %-KI]: 0,58 [0,04; 1,12]).

Hinsichtlich der Skalen „social life improvement“ (Intervention vs. Kontrolle, MW (SD): 7,9 (16,9) vs. 4,1 (12,4); $p = 0,339$) und „physical symptom improvement“ (Intervention vs. Kontrolle, MW (SD): 12,1 (23,2) vs. 4,6 (11,8); $p = 0,126$) ergab sich bei der Änderung zu 12 Wochen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Angaben der Publikation stimmen mit denen aus dem Statistikreport überein. Auf eine Prüfung des IPD-Dokuments_final hinsichtlich möglicher Abweichungen gegenüber den Ergebnissen der Publikation für den Zeitpunkt 12 Wochen wurde verzichtet.

Ergebnisse zu den laut Studienprotokoll vorgesehenen weiteren Erhebungszeitpunkten 24 und 52 Wochen wurden in der Publikation Frykberg 2020 und im Statistikreport nicht berichtet. Daten zu diesen Auswertungszeitpunkten lagen nur in Form des IPD-Dokument_final vor. Gemäß Hersteller standen für die Analysen zu Erhebungszeitpunkten nicht mehr ausreichend Daten von Patientinnen und Patienten zur Verfügung, sodass die Daten für einen

statistischen Vergleich unzureichend waren. Diese vom Hersteller in der Anhörung zum Vorbericht vorgetragene Begründung fand sich allerdings in keinem der verfügbaren Studiendokumente.

4.6.9 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der Publikation Frykberg 2020 wurden nur Häufigkeiten von SUEs (10 versus 10 Ereignisse), jedoch nicht die Anzahl von Personen mit mindestens 1 Ereignis berichtet.

Im Statistikreport finden sich in 2 Tabellen Angaben hinsichtlich SUEs (siehe Tabelle 26): Gemäß der Tabelle 14 des Statistikreports „Serious Adverse events“ lag die Gesamtrate von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE in beiden Gruppen bei jeweils 8 Personen (10 versus 10 Ereignisse), wohingegen in Tabelle 16 „Serious Adverse Events“ 9 versus 8 Patientinnen und Patienten (10 versus 11 Ereignisse) von mindestens 1 SUE betroffen waren. Somit stimmt die publizierte Anzahl der Ereignisse mit den Angaben aus der Tabelle 14 des Statistikreports überein, während die Anzahl an Personen mit Ereignis aus der Tabelle 16 des Statistikreports mit den Angaben im IPD-Dokument_final übereinstimmt.

Auswertungen zu Abbrüchen wegen UEs wurden in keinem der verfügbaren Dokumente berichtet. Gemäß der Publikation Frykberg 2020 traten keine gerätebezogenen UEs auf.

4.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Mortalität	Morbidität						Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen		
Gesamtmortalität	Vollständiger Wundverschluss	Wundrezidive	Schmerz	Amputation	Hospitalisierung	Gesundheitszustand		SUEs	Gerätebezogene SUEs	Abbrüche wegen UEs
(↔)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Die Studie Leslie 1988 lieferte innerhalb einer 2-wöchigen Studiendauer über Ergebnisse zur Mortalität hinaus keine weiteren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.										
Die Daten zur Studie Frykberg 2020 waren aufgrund von Inkonsistenzen zwischen den publizierten Ergebnissen und den vom Hersteller übermittelten Studiendokumenten nicht verwertbar.										
(↔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. –: keine (verwertbaren) Daten berichtet										
IPD: individuelle Patientendaten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis										

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Bei der Suche in Studienregistern wurden 1 abgebrochene Studie und 1 Studie mit unklarem Status identifiziert.

Die AOTI-gesponserte Studie AOTI-001 [26] sollte die HCPO mit einer Scheinbehandlung vergleichen, jeweils zusätzlich zur Standardwundbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit DFU. Gemäß Studienregistereintrag sollte sie ab Mai 2007 in 3 Studienzentren in den USA und Kanada durchgeführt werden. Laut den Angaben des Studienregistereintrags (Stand: Januar 2014) wurde die Studie aufgrund der geringen Rekrutierungsrate im Dezember 2009 abgebrochen, nachdem 21 der geplant einzuschließenden 124 Patientinnen und Patienten rekrutiert worden waren. Laut Aussage des Herstellers sei es unklar, ob überhaupt Patientinnen und Patienten einer der beiden Behandlungsgruppen zugewiesen wurden und die genaue Verteilung sei nicht bekannt. Letztlich seien keine Daten gespeichert worden.

Auf Basis der verfügbaren Angaben ist davon auszugehen, dass mit Blick auf das Vorliegen unpublizierter Studienergebnisse keine relevante Anzahl von Patientinnen und Patienten in der vorzeitig abgebrochenen Studie AOTI-001 rekrutiert und untersucht wurde. In der Gesamtschau wird daher das Risiko für das Vorliegen unpublizierter Studienergebnisse als vernachlässigbar eingeschätzt, auch wenn die prospektive Registrierung von Studien erst 2005 eingeführt wurde [27] und ältere Studien demnach unbemerkt unpubliziert geblieben sein können. Es ergeben sich diesbezüglich folglich keine Konsequenzen und keine Einschränkungen für die Bewertung der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus.

Zudem wurde der Studienregistereintrag einer bereits aus der Potenzialbewertung E25-01 bekannten RCT mit geplanten 40 Personen mit DFU aus Iran identifiziert (IRCT20190708044148N1 [28]). Die Beschreibung im Studienregister lässt vermuten, dass in der Studie die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie zusätzlich zu Spülungen mit steriler Kochsalzlösung verglichen werden sollte mit Spülungen mit Kochsalzlösung, anschließender Behandlung mit sterilem Gel und – abhängig von der Wundgröße – Abdeckung mit einer oder mehreren sterilen trockenen Gazekompressen. Die letzte Aktualisierung des Studienregistereintrags war im Oktober 2019, wenige Wochen nach Registrierung der Studie im August 2019. Da die Relevanz des untersuchten Vergleichs auf Basis der Beschreibung im Studienregister unklar ist und zudem nicht anzunehmen ist, dass Ergebnisse vorliegen, wurde die Studie nicht in die Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten einbezogen.

Keine Verwertbarkeit der inkonsistenten Frykberg-2020-Studienergebnisse

Der Abgleich der vom Hersteller übermittelten Studiendokumente (IPD-Dokument_final und Statistikreport) mit der Publikation Frykberg 2020 hinsichtlich ausgewählter Charakteristika zu Baseline und Ergebnissen ausgewählter patientenrelevanter Endpunkte ergab weiterhin Inkonsistenzen.

Die identifizierten Inkonsistenzen bei den Baseline-Charakteristika betreffen weiterhin den Raucherstatus und den Neuropathiestatus. Die Angaben dieser beiden Baseline-Charakteristika sind im IPD-Dokument_final dieselben wie im IPD-Dokument_1 und stimmen mit der Publikation nicht überein. Im Statistikreport sind hierzu keine Angaben enthalten, sodass ein Abgleich zwischen Publikation und Statistikreport diesbezüglich nicht erfolgen konnte. Mindestens bezüglich dieser Variablen können also weder das IPD-Dokument_final noch der Statistikreport die Grundlage für die diesbezüglichen Angaben in der Publikation dargestellt haben.

Die im Vorbericht berichteten Inkonsistenzen zwischen Publikation und IPD-Dokument_1 hinsichtlich des UTC Ulkusgrades zu Baseline bestehen beim Abgleich der neu eingereichten Studienunterlagen mit der Publikation dagegen nicht mehr. Wie in Abschnitt 4.3 beschrieben, bestehen jedoch erhebliche Zweifel an der medizinischen Plausibilität einiger der nun gegenüber IPD-Dokument_1 abweichenden Werte im IPD-Dokument_final, die auch im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung nicht ausgeräumt werden konnten.

Die Inkonsistenzen bei den überprüften Endpunkten umfassen Ergebnisse zu Amputationen an der Index-Extremität und SUEs.

Weil die Angaben zu den Amputationen zwar zwischen Statistikreport und Publikation übereinstimmen, nicht jedoch mit dem IPD-Dokument_final (siehe auch Abschnitt 4.6.5), kann das IPD-Dokument_final diesbezüglich nicht die Grundlage für Statistikreport und Publikation gewesen sein.

Daneben scheinen innerhalb des Statistikreports Inkonsistenzen zu bestehen: Hinsichtlich der SUEs fanden sich zwar übereinstimmende Angaben zur Anzahl an Ereignissen zwischen Publikation und einer von insgesamt 2 Tabellen im Statistikreport, die zu diesem Endpunkt berichten (Tabelle 14, vgl. auch Abschnitt 4.6.9). Die Angaben im IPD-Dokument_final stützen aber die Ergebnisse zur Anzahl an Personen mit Ereignis aus der zweiten Tabelle (Tabelle 16).

Neben den fehlenden Angaben zum Raucher- und Neuropathiestatus fehlt im Statistikreport darüber hinaus die präspezifizierte Analyse zum Endpunkt Amputationen, die in der Publikation berichtet wird. Lediglich unter „Serious Adverse Events“ in Tabelle 16 finden sich Angaben zur Zahl der Personen mit Amputation ohne weitere Auswertung. Die ebenfalls fehlenden präspezifizierten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (nach 52 Wochen) und Schmerz (nach 24 und 52 Wochen) wurden vom Hersteller mit einer jeweils zu geringen Anzahl an Personen mit verfügbaren Daten begründet. Diese vom Hersteller in der Anhörung vorgetragene Begründung findet sich im Statistikreport nicht. Auch weil der Statistikreport weder ein Inhaltsverzeichnis noch eine Gesamtseitenangabe enthält, ist nicht nachvollziehbar, ob das Dokument vollständig ist.

In der Gesamtschau wurde das qualitative und quantitative Ausmaß der Inkonsistenzen zwischen den publizierten Ergebnissen und den vom Hersteller als final übermittelten Unterlagen (IPD-Dokument_final und Statistikreport) zur Studie Frykberg 2020 als gravierend eingeschätzt. Weder das IPD-Dokument_final noch der Statistikreport oder die Publikation konnten als verlässliche Datenbasis für die vorliegende Bewertung dienen. Daher werden die Ergebnisse der Studie insgesamt als nicht verwertbar betrachtet und für die Nutzenbewertung entsprechend nicht berücksichtigt.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Für die Studie Frykberg 2020, die zunächst als zentrale Datenquelle der vorliegenden Bewertung eingeschätzt wurde, liegen aufgrund von Dateninkonsistenzen zwischen den publizierten Ergebnissen und den der Studie zugrunde liegenden Studiendokumenten des Herstellers keine verwertbaren Daten vor. Die Studie Leslie 1988 mit 28 randomisierten Patientinnen und Patienten lieferte innerhalb einer 2-wöchigen Studiendauer über Ergebnisse zur Mortalität hinaus keine weiteren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten. Es liegt für diesen Endpunkt eine unzureichende Datenlage vor, da das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt so unpräzise ist, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. In der Gesamtschau ist daher keine Abwägung von Nutzen und Schaden der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus möglich.

5 Einschätzung des Potenzials für eine erforderliche Behandlungsalternative

5.1 Bewertung des Potenzials

Wie im Berichtsplan zur vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben [29], und auch gemäß Auftragskonkretisierung [30], soll der vorliegende Bericht eine Aussage zum Potenzial im Sinne einer erforderlichen Behandlungsalternative enthalten, falls kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden der Methode ableitbar ist. Durch die fehlende Verwertbarkeit bzw. Aussagekraft der beiden identifizierten RCTs Frykberg 2020 und Leslie 1988 (siehe Abschnitt 4.7) war jedoch auch eine Bewertung des Potenzials der Methode auf Basis des Studienpools für die Nutzenbewertung und damit auf dem Evidenzniveau RCT nicht möglich.

Der Hersteller AOTI hatte im Rahmen einer Vereinbarung mit dem IQWiG (siehe A3.1.2.1.3) neben den Dokumenten zu der Studie Frykberg 2020 und zu einer abgebrochenen RCT (siehe Tabelle 10) weitere Dokumente, u. a. zu Studien zur Behandlung von DFU, vorgelegt. Diese vorgelegten Studien wurden daraufhin geprüft, ob sie Erkenntnisse zum Potenzial der Methode liefern können.

5.1.1 Aus Herstelleranfragen resultierende Unterlagen

Folgende Studien zur Behandlung von DFU wurden vom Hersteller AOTI vorgelegt:

Tabelle 4: Relevanz der vom Hersteller im Rahmen von N25-05 vorgelegten Studien zur Behandlung von DFU (mehrseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerO [31]) Studie (zugehörige Publikation bzw. verfügbare Dokumente)	Herangezogen für die Bewertung des Potenzials (ja / nein)	Kommentar
1 Übersichtsarbeit (Evidenzstufe Ia)		
Carter 2023 [32]	nein	Sämtliche Modalitäten der TOT wurden gemeinsam untersucht, ohne separate Auswertungen der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie.

Tabelle 4: Relevanz der vom Hersteller im Rahmen von N25-05 vorgelegten Studien zur Behandlung von DFU (mehrseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerO [31]) Studie (zugehörige Publikation bzw. verfügbare Dokumente)	Herangezogen für die Bewertung des Potenzials (ja / nein)	Kommentar
1 prospektiv vergleichende Studie (Evidenzstufe IIb)		
Blackman 2010 [33]	ja	N = 28 <u>Ort und Zeitraum der Studiendurchführung:</u> 1 Zentrum in Kanada, Januar 2007 bis Dezember 2008 <u>Einschlusskriterien:</u> - Alter: > 18 Jahre - DFU mit UTC Ulkusgrad $\geq$ 2A - ABI: $\geq$ 0,5 <u>wesentliche Ausschlusskriterien:</u> - tiefe Venenthrombose - HbA1c > 10 % <u>Intervention:</u> - HCPO - Behandlungsprotokoll: 60 Minuten, Montag bis Freitag - zwischen den Behandlungen: Abdeckung der Wunde eines mit Kochsalzlösung getränkten Gazeverbands; Applikation durch Personal im Studienzentrum - Anwendung der Methode: ambulant im Studienzentrum - aktive Behandlungsphase: bis 90 Tage 24 Monate Follow-up mit monatlichen Visiten <u>Vergleichsintervention:</u> - feuchte, silberhaltige Wundauflagen - Wechsel der Wundauflagen mindestens 2-mal wöchentlich; Applikation durch Personal im Studienzentrum - aktive Behandlungsphase: bis 90 Tage 24 Monate Follow-up mit monatlichen Visiten <u>Sockeltherapie:</u> - Standardwundbehandlung^a <u>Erhobene Endpunkte:</u> - vollständiger Wundverschluss, definiert als vollständige Epithelisierung ohne Abfluss von Flüssigkeit oder Sekret vermutlich zum Zeitpunkt 90 Tag und als Ereignis-Zeit-Analyse über einen Zeitraum von 24 Monaten - Wundrezidive nach 24 Monaten - UEs (wahrscheinlich behandlungsbezogene) nach 24 Monaten

Tabelle 4: Relevanz der vom Hersteller im Rahmen von N25-05 vorgelegten Studien zur Behandlung von DFU (mehrseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerO [31]) Studie (zugehörige Publikation bzw. verfügbare Dokumente)	Herangezogen für die Bewertung des Potenzials (ja / nein)	Kommentar
1 retrospektiv vergleichende Studie (Evidenzstufe III)		
Yellin 2022 Publikation [34] Studienprotokoll [35]	ja	N = 140^b <u>Ort und Zeitraum der Studiendurchführung:</u> 2 Zentren in den USA; Januar 2012 bis Januar 2020 <u>Einschlusskriterium:</u> - primäre Diagnose DFU (allein oder mit weiteren Wundentitäten) auf Basis von Patientenakten <u>Ausschlusskriterien:</u> - keine genannt <u>relevante Intervention:</u> - HCPO (Protokoll unbekannt) + ggf. adjuvante (physikalische) Therapie^c - Sockeltherapie: Standardwundbehandlung^d <u>relevante Kontrollintervention:</u> - ggf. adjuvante (physikalische) Therapie^c - Sockeltherapie: Standardwundbehandlung^d <u>berichtete Endpunkte:</u> - wundassoziierte Hospitalisierungen nach 360 Tagen - Amputationen nach 360 Tagen - Mortalität nach 360 Tagen
1 nicht vergleichende Studie (Evidenzstufe IV)		
Lohr 2024 [36]	nein	keine Vergleichsintervention
a. Wöchentliche Beurteilung der Wunden und Debridement bei Bedarf, meistens 1-mal wöchentlich. Entlastung erfolgte mittels eines „active offloading walkers“. b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung des Propensity-Score-Matchings eingegangen sind. c. VVS, Hautersatz und / oder Behandlung mit Wachstumsfaktoren, jeweils in der Publikation nicht näher definiert d. in der Publikation nicht genauer definiert ABI: Knöchel-Arm-Index; DFU: Diabetischer Fußulkus; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; HCPO: Sauerstoff mit höherem zyklischem Druck; UTC: University of Texas Classification; VVS: Vakuumversiegelung		

5.1.2 Charakteristika und Ergebnisse der für die Bewertung des Potenzials herangezogenen Studien

Yellin 2022

In der retrospektiv vergleichenden Kohortenstudie Yellin 2022 wurden Daten von Patientinnen und Patienten mit DFU mit Blick auf verschiedene Vergleiche ausgewertet. Im für die vorliegende Bewertung relevanten Vergleich (N = 202; Vergleich 1) wurden solche Patientinnen und Patienten, die eine HCPO erhalten hatten, mit Patientinnen und Patienten verglichen, die keine HCPO erhalten hatten. In beiden Gruppen war es zulässig, dass weitere adjuvante Therapien jeweils zusätzlich zur Standardwundbehandlung durchgeführt worden waren. In einem weiteren Vergleich (N = 92; Vergleich 2) wurden Personen, die ausschließlich die HCPO (aber keine weiteren adjuvanten Therapien) erhalten hatten, verglichen mit Personen, die adjuvante Therapien (jedoch keine HCPO) erhalten hatten, jeweils zusätzlich zur Standardwundbehandlung. Für den Vergleich 1 wurde ein Propensity-Score-Matching (N = 140) durchgeführt, welches für die Bewertung des Potenzials herangezogen wurde. Es wurden Patientinnen und Patienten ausgewertet, die zwischen Januar 2012 und Januar 2020 in 1 von 2 Veteranen-Krankenhäusern in den USA behandelt worden waren.

Bei den mittels Propensity-Score-Matching ausgewerteten Patientinnen und Patienten lagen überwiegend Wagner-Grad 1 und 2 (pro Gruppe jeweils 42,9 % Personen mit Wagner-Grad 1 und 47,1 % Personen mit Wagner-Grad 2) vor. Darüber hinaus wurden in geringer Anzahl auch Patientinnen und Patienten mit Wagner-Grad 3 (Intervention vs. Kontrolle: 7,1 % vs. 5,7 %) und Wagner-Grad 4 (Intervention vs. Kontrolle: 2,9 % vs. 4,3 %) eingeschlossen. Der Ischämie- bzw. Infektionsstatus der untersuchten Ulzera wurde nicht spezifiziert. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit vorausgegangenen Amputationen bzw. pAVK war mit jeweils 28,6 % in beiden Gruppen bzw. 78,6 % versus 77,1 % vergleichsweise hoch. Hinsichtlich der pAVK fehlen Angaben zum jeweiligen Schweregrad und zu eventuell zuvor durchgeführten Revaskularisationen. Darüber hinaus wurden nahezu ausschließlich Männer eingeschlossen (Intervention vs. Kontrolle: 97,1 % vs. 98,6 %), wobei die beobachteten Effekte als hinreichend übertragbar auf die Gesamtpopulation mit DFU betrachtet werden.

In der Publikation finden sich keine Angaben zur Häufigkeit und Dauer, mit der die HCPO-Therapie angewendet wurde. Bezüglich der Druckentlastung der Fußulzerationen fehlen Angaben zur Modalität der Druckentlastung sowie der Kontrolle der Adhärenz der Betroffenen. Zu den oben genannten adjuvanten Therapien zählen die Autorinnen und Autoren neben der VVS auch Wachstumsfaktoren und Hautersatz. Zwar erscheint die Relevanz von Wachstumsfaktoren und Hautersatz im deutschen Versorgungskontext in dieser Indikation eher von untergeordneter Bedeutung zu sein. Die Anteile der Patientinnen und Patienten, die mit diesen Therapien behandelt wurden, waren in beiden Gruppen ähnlich groß. Es ist unklar, ob sich diese Therapien und die HCPO gegenseitig beeinflussen.

Die primären Endpunkte waren Amputationen und wundassoziierte Hospitalisierungen über einen Zeitraum von bis zu 360 Tagen. Ergebnisse zu sämtlichen Hospitalisierungen und vor allem auch zum Endpunkt vollständiger Wundverschluss wurden trotz der geplanten Erhebung gemäß des Studienprotokolls nicht berichtet.

Da es sich bei dieser Studie nicht um eine randomisierte Studie handelt, ist nicht von einer Strukturgleichheit beider Behandlungsarme auszugehen. Um dennoch möglichst unverzerrte Schätzungen für die beiden erhobenen Endpunkte wundassoziierte Hospitalisierung und Amputation zu erhalten, zog die Autorengruppe ein Propensity-Score-Matching (1:1) heran. Für dieses Verfahren sowie für die anschließende Auswertung der Endpunkte wurden insgesamt 140 Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Hinsichtlich der Auswertung mittels Propensity-Score-Verfahrens zeigten sich einige methodische Schwächen, die zu Unsicherheiten bei der Interpretation und Robustheit der Ergebnisse führen:

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass sie bei der Durchführung des Propensity-Score-Matchings (1:1) die möglichen Confounder Alter, Geschlecht, Abstammung, Wagner-Ulkusgrad, frühere Amputationen, Druckentlastung, VVS, Hautersatz und Therapie mit Wachstumsfaktoren berücksichtigten. Diese Variablen bilden zwar wichtige Unterschiede zwischen den Studienpopulationen ab, es wurde aber mindestens die Variable Niereninsuffizienz-Stadium nicht berücksichtigt, welche bekanntermaßen einen starken Einfluss auf die Wundheilung hat. Begründet wurde dieses Vorgehen damit, dass in der Studie die entsprechende Variable keinen Einfluss auf die Effektschätzung hat (keine statistische Signifikanz). Diese Begründung ist für den Ausschluss eines relevanten Confounders nicht zwingend. Vielmehr hätte diese Variable auch in das Modell zur Schätzung des Propensity-Scores aufgenommen werden müssen [37-39]. Somit verbleibt eine erhebliche Unsicherheit bezüglich der Balanciertheit der möglichen Confounder in den Studienpopulationen. Darüber hinaus erfolgte keine Prüfung auf Überlappung und Balanciertheit der Studienpopulationen (vor und nach Durchführung des Propensity-Score-Matchings), wodurch unklar bleibt, ob das Propensity-Score-Matching erfolgreich war. Nach Durchführung des Propensity-Score-Matchings bestanden statistisch signifikante Unterschiede mindestens hinsichtlich des Niereninsuffizienz-Stadiums.

Trotz insbesondere der fehlenden Informationen zum Behandlungsprotokoll der HCPO-Therapie, dem nahezu ausschließlichen Einschluss von männlichen Personen und methodischer Schwächen bei der Auswertung mittels Propensity-Score-Verfahrens wurden die Ergebnisse der Endpunkte wundassoziierte Hospitalisierung und Amputation nach 360 Tagen für die Bewertung des Potenzials herangezogen (siehe Tabelle 5). Die Ergebnissicherheit dieser Analyse wurde insgesamt als höchstens sehr gering eingeschätzt.

Tabelle 5: Ergebnisse – Yellin 2022

Studie Endpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Yellin 2022^a (Ergebnisse nach 360 Tagen)									
wundassoziierte Hospitalisierungen ^{b, c}	70	5	7,1	70	28	40,0	0,12 ^{c, d}	[0,04; 0,32] ^e	< 0,001 ^e
Amputationen ^{b, c}		6	8,6		22	31,4	0,20 ^{c, d}	[0,08; 0,54] ^e	0,002 ^e
a. Eine teilweise Überlappung der Patientenkollektive der Studien Yellin 2022 und Frykberg 2020 kann aufgrund von Überschneidungen der jeweiligen Rekrutierungszeiträume und bei einem der beteiligten Studienzentren nicht ausgeschlossen werden. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die Berücksichtigung der Studie Yellin 2022, da aufgrund der Nichtverwertbarkeit der Daten aus Frykberg 2020 keine Doppelberücksichtigung der Daten stattfand. b. Auf Basis der Angaben in der Publikation ist anzunehmen, dass Patientinnen und Patienten mit einer Amputation nicht auch für den Endpunkt wundassoziierte Hospitalisierung gezählt wurden. c. Fehlende Werte wurde mittels LOCF ersetzt. Es ist unklar, wie hoch der Anteil der fehlenden Werte in den beiden Behandlungsgruppen war. d. Eigene Berechnung auf Basis des in der Publikation berichteten Effekts zum Vergleich vs. Intervention. e. logistisches Regressionsmodell auf Basis eines Propensity-Score-Matchings bezüglich der Confounder Alter, Geschlecht, Abstammung, Wagner-Ulkusgrad, frühere Amputationen, Druckentlastung, VVS-Therapie, Hautersatz-Therapie und Therapie mit Wachstumsfaktoren KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; LOCF: Last Observation carried forward; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; VVS: Vakuumversiegelung									

Zwar beschreiben Yellin et al., dass keine Daten zur Mortalität erhoben worden seien. Es gibt jedoch an anderer Stelle in der Publikation die Angabe, dass in der Kontrollgruppe 1 Todesfall auftrat, wobei unklar ist, ob diese Person für das Propensity-Score-Matching berücksichtigt worden war.

Blackman 2010

Bei der Studie Blackman 2010 handelt es sich um eine kleine, prospektiv vergleichende Studie, in die Patientinnen und Patienten mit schwereren, plantaren DFU eingeschlossen wurden (Intervention vs. Kontrolle: 29,4 % vs. 63,6 % mit UTC Ulkusgrad 2D; 5,9 % vs. 0 % mit UTC Ulkusgrad 3C; 64,7 % vs. 36,4 % mit UTC Ulkusgrad 3D). Die Therapie mittels HCPO wurde an 5 Tagen in der Woche über einen Zeitraum von maximal 90 Tagen und zusätzlich zur Standardwundversorgung im Studienzentrum durchgeführt. Sie endete früher, wenn der vollständige Wundverschluss früher eintrat. Die Wechsel der silberhaltigen Wundaufgabe in der Kontrollgruppe erfolgten 2-mal wöchentlich zusätzlich zur Standardwundversorgung über denselben Zeitraum und ebenfalls im Studienzentrum. Der primäre Endpunkt der Studie war der vollständige Wundverschluss des Index-Ulkus. Darüber hinaus wurden Wundrezidive und

(wahrscheinlich behandlungsbezogene) UEs ebenfalls über einen Zeitraum von 24 Monaten erhoben.

Laut der Publikation erfolgte die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zur Interventions- oder Kontrollgruppe in Abhängigkeit von der Präferenz der Patientinnen und Patienten und von der Verfügbarkeit der HCPO-Geräte. Zu Baseline befand sich ein höherer Anteil an Patientinnen und Patienten mit UTC Ulkusgrad 3D in der Interventionsgruppe (64,7 % vs. 36,4 %), die Wunden bestanden seit längerer Zeit (6,1 Monate [SD: 5,8] vs. 3,2 Monate [SD: 0,4]) und die Wundfläche war größer (4,1 cm² [SD: 4,3] vs. 1,4 cm² [SD: 0,6]), was sich als Folge dieses Zuteilungsprozesses zu den Gruppen ergeben haben könnte. Die beiden Patientengruppen sind somit zu Baseline bezüglich wesentlicher Patientencharakteristika nicht vergleichbar. Wenn auch die Therapie beider Patientengruppen im Studienzentrum vor Ort stattfand, erfolgte die Therapie der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe 5-mal in der Woche (montags bis freitags), die Therapie in der Kontrollgruppe dagegen nur 2-mal wöchentlich (keine genaueren Angaben). Da bei jedem Besuch des Studienzentrums ein Verbandwechsel vorgenommen wurde, erfolgte dieser damit in der Interventionsgruppe deutlich häufiger als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus ist in der Publikation gemutmaßt, dass überwiegend solche Patientinnen und Patienten sich für die Behandlung mit HCPO entschieden, die motiviert waren, das Studienzentrum 5-mal pro Woche aufzusuchen. Des Weiteren kann angenommen werden, dass die häufigere und zeitaufwendigere (jeweils 1 bis 2 Stunden) Betreuung durch das medizinische Personal in der Interventionsgruppe zu einem intensiveren Wundmonitoring und einer verbesserten Therapieadhärenz, z. B. einer höheren Motivation zum Tragen des Entlastungsschuhs, geführt haben könnte. Damit ermöglichte diese Studie keinen fairen Vergleich zwischen lokal-hyperbarer Sauerstofftherapie und silberhaltiger Wundauflage jeweils in Ergänzung zur Standardwundbehandlung.

In der Gesamtschau waren die Ergebnisse der Studie Blackman 2010 daher nicht für die Bewertung des Potenzials verwertbar. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wurde in der Folge verzichtet.

5.1.3 Kommentar und Bewertung des Potenzials

Die Daten aus den beiden im Rahmen der Informationsbeschaffung identifizierten RCTs waren aus verschiedenen Gründen nicht verwertbar bzw. nicht hinreichend aussagekräftig, um auf deren Basis den Nutzen, den Schaden und auch nicht das Potenzial der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie zu bewerten. Daher wurden zusätzlich Herstellerunterlagen, die auf Basis einer Rahmenvereinbarung zu N25-05 vorgelegt wurden, daraufhin überprüft, ob darin Studien enthalten waren, die eine Bewertung des Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative erlauben. Tabelle 4 enthält sämtliche Dokumente zu Studien zur Behandlung von DFU, die zusätzlich zu den Dokumenten zur RCT Frykberg 2020 und zur

abgebrochenen RCT AOTI-001 im Rahmen von N25-05 vorgelegt wurden; für die Bewertung des Potenzials wurden die Studien Blackman 2010 und Yellin 2022 herangezogen.

Die Ergebnisse der Studie Blackman 2010 waren für die Bewertung des Potenzials nicht verwertbar, weil die Studie keinen fairen Vergleich zwischen lokal-hyperbarer Sauerstofftherapie und silberhaltiger Wundauflage jeweils in Ergänzung zur Standardwundbehandlung ermöglichte.

Auf Basis der Studie Yellin 2022 ließ sich trotz beispielsweise fehlender Informationen zum Behandlungsprotokoll der HCPO-Therapie, dem nahezu ausschließlichen Einschluss von männlichen Personen und methodischer Schwächen bei der Auswertung mittels Propensity-Score-Verfahrens ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei Patientinnen und Patienten mit DFU ableiten. Das festgestellte Potenzial beruht auf den vorhandenen Erkenntnissen zu den Endpunkten wundassoziierte Hospitalisierung und Amputation.

In einer sich anschließenden orientierenden Suche nach prospektiv vergleichenden Kohortenstudien wurden keine Studien identifiziert, die das festgestellte Potenzial der Methode infrage stellten.

5.1.4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

Da zwar kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden jedoch ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei Patientinnen und Patienten mit DFU ableitbar ist, werden nachfolgend die Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert.

Studientyp

Es sollte eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden. Dabei sollte in jedem Fall die Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie eine verblindete Endpunkterhebung sichergestellt werden. Auch sollte das Personal, das die Therapie anleitet und begleitet, verblindet werden. Die Studie sollte an mehrere Studienzentren angebunden sein.

Als Randomisierungseinheit sollten Patientinnen und Patienten, nicht Wunden, gewählt werden. Der Umgang mit Studienteilnehmenden mit mehreren Wunden sollte im Vorfeld festgelegt werden, beispielsweise durch Festlegung einer Indexwunde bei Studieneinschluss.

Im Rahmen der konkreten Studienplanung sollte geprüft werden, ob eine beispielsweise nach Wagner-Armstrong- oder nach Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI-) Klassifikation [40,41] und Studienzentrum stratifizierte Randomisierung zum Einsatz kommen soll.

Zielpopulation

In die Studie sollten erwachsene Patientinnen und Patienten mit DFU eingeschlossen werden. Dabei sollte sich das Ulkus am oder unterhalb des Knöchels befinden, seit mindestens 4 Wochen bestehen und unter den Maßnahmen der Standardwundbehandlung keine Heilungstendenzen aufweisen. Dies kann beispielsweise über eine Run-in-Phase in die Studie von 2 Wochen mit Festlegung einer in dieser Zeit erfolgten maximalen Wundflächenreduktion (zum Beispiel < 30 %) sichergestellt werden. Einschränkungen hinsichtlich der Wagner-Armstrong-Klassifikation sowie der Wundgröße zu Baseline werden im Rahmen dieser Eckpunkte nicht festgelegt. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass in abgeschlossenen RCTs zur topischen Sauerstofftherapie bei DFU [32] Einschränkungen im Hinblick auf diese Parameter vorgenommen wurden. Es sollte daher geprüft werden, inwiefern solche Einschränkungen auch für die Erprobungsstudie sinnvoll wären. Ausgeschlossen werden sollten Patientinnen und Patienten mit geplanter Revaskularisation oder Amputation. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sollten im Rahmen der konkreten Studienplanung festgelegt werden.

Prüfintervention

In der Prüfgruppe sollte die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie erfolgen, die zusätzlich zur Standardwundbehandlung eingesetzt wird oder die die Standardwundbehandlung zum Teil ersetzt. Das genaue Protokoll der Anwendung der Methode sollte im Rahmen der konkreten Studienplanung festgelegt werden und könnte beispielsweise eine Behandlung an 5 Tagen pro Woche für jeweils 90 Minuten bis zum vollständigen Wundverschluss und höchstens über einen Zeitraum von 12 Wochen vorsehen. Die Behandlung kann grundsätzlich sowohl in Eigenanwendung in der häuslichen Umgebung stattfinden als auch in einem außerhäuslichen Versorgungssetting durchgeführt werden.

Angemessene Vergleichsintervention(en)

In der Vergleichsgruppe sollte die Behandlung mittels eines Scheingeräts erfolgen, die zusätzlich zur Standardwundbehandlung eingesetzt wird oder die die Standardwundbehandlung zum Teil ersetzt.

Die Standardwundbehandlung sollte dabei in beiden Behandlungsgruppen gemäß gültigen Leitlinien erfolgen und im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen enthalten sein.

Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte (insbesondere die Art und der Umfang der Standardwundbehandlung inklusive Druckentlastung, Gabe von Antibiotika, etc.) sollten dokumentiert werden. Daneben sollte die Form der Behandlung (Häufigkeit, Dauer) erfasst werden, um mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen in der Anwendung sichtbar machen zu können.

Studienplanung

Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit DFU die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie ergänzend oder zum Teil ersetzend zur Standardwundbehandlung im Vergleich zur Standardwundbehandlung bezüglich des vollständigen Wundverschlusses überlegen ist.

Als primärer Endpunkt wird die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss vorgeschlagen. Die genaue Operationalisierung des Endpunktes sollte im Rahmen der konkreten Studienplanung vorgenommen werden. Dabei sollten Kriterien definiert und präzisiert werden, die eine standardisierte und objektive Erhebung des Endpunktes gewährleisten [42].

Der Nachbeobachtungszeitraum sollte 6 Monate ab Randomisierung umfassen.

Als sekundäre Endpunkte werden insbesondere vorgeschlagen:

- 1) Gesamtmortalität
- 2) Morbidität (binäre Auswertungen zu Amputation, Hospitalisierung und vollständiger Wundverschluss)
- 3) gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)
- 4) Nebenwirkungen

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen. Mit einer Studie der Größenordnung von insgesamt ca. 180 Patientinnen und Patienten wäre es möglich (bei Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von 5 % bei 2-seitiger Testung und einer Power von 90 %), einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss zu zeigen, wenn der angenommene Anteil an Personen ohne vollständigen Wundverschluss in der Vergleichsgruppe zum Auswertzeitpunkt bei 80 % liegt und der wahre Effekt eine Größe von etwa $HR = 2,5$ besäße. Dies entspräche einer um den Faktor 2,5 erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines vollständigen Wundverschlusses in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Vergleichsgruppe zu jedem Zeitpunkt. Damit ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie. Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Insgesamt ergibt sich, dass eine Erprobungsstudie nach etwa 4 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen kann.

Für die Studie sind Genehmigungspflichten durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu prüfen.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Studienkosten

Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 200 Patientinnen und Patienten) und geringem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 4000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 800 000 € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

5.2 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Für eine Erprobungsstudie im deutschen Versorgungskontext werden die Erfolgsaussichten insgesamt als gut eingestuft. Von einer ausreichenden Anzahl infrage kommender Patientinnen und Patienten in Deutschland ist ebenso auszugehen wie von einer ausreichenden Anzahl an ambulanten und stationären Fußbehandlungseinrichtungen [43]. Die Behandlung kann grundsätzlich in Eigenanwendung und in der häuslichen Umgebung stattfinden, wodurch gegenüber Interventionen, für die dies nicht in Frage kommt, relativ wenige Ressourcen gebunden werden. Es bleibt hervorzuheben, dass die Erfolgsaussichten der Erprobung in besonderem Maße von der Therapieadhärenz der Patientinnen und Patienten beeinflusst wird, da es sich bei der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie um eine Methode handelt, die eine kontinuierliche und eigenständige Anwendung durch die Patientin bzw. den Patienten selbst über einen langen Zeitraum erforderlich macht.

Die hier skizzierte Erprobungsstudie ist für sich stehend geeignet, den Nutzen der Methode nachzuweisen, wenn sie wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird. Eine Metaanalyse mit den Ergebnissen der skizzierten Erprobungsstudie und den Ergebnissen der Studie Frykberg 2020 ist nach aktuellem Stand nicht geplant und aufgrund der zweifelhaften Verwertbarkeit der entsprechenden Daten auch nicht sinnvoll.

6 Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden 2 relevante randomisierte kontrollierte Studien identifiziert. Beim Abgleich der wesentlichen publizierten Ergebnisse mit vom Hersteller im Rahmen des Vorberichts vorgelegten patientenindividuellen Daten (IPD) der zunächst als zentral eingestuften Studie Frykberg 2020 zeigten sich gravierende Inkonsistenzen. Diese betrafen sowohl entscheidende Patientencharakteristika zu Studienbeginn als auch Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten. Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden erneut IPD vorgelegt sowie ein Statistikreport. Die vorgelegten Studiendokumente wiesen weiterhin Inkonsistenzen mit der Publikation auf, sodass in der Gesamtschau die Integrität der Studiendaten weiterhin angezweifelt wird.

Aufgrund der daraus resultierenden unsicheren Datenlage wurden die Ergebnisse dieser Studie für die vorliegende Nutzenbewertung weiterhin nicht berücksichtigt.

Die zweite Studie, Leslie 1988, lieferte ausschließlich Ergebnisse zur Mortalität innerhalb einer 2-wöchigen Studiendauer.

Es lagen folglich keine ausreichenden und verlässlichen Daten vor, um im Rahmen der Fragestellung Erkenntnisse zum Nutzen oder Schaden der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie abzuleiten. Insgesamt ergab sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zu bewertenden Methode.

Aus diesem Grund wurde eine Aussage zum Potenzial der Methode getroffen: Auf Basis einer retrospektiv vergleichenden Kohortenstudie wurde für die Methode ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet, das auf den Erkenntnissen zu den Endpunkten Amputation und wundassoziierte Hospitalisierung beruht. In der Folge wurden Eckpunkte einer denkbaren Erprobungsstudie skizziert, die für sich stehend geeignet ist, den Nutzen der Methode nachzuweisen.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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.

Vorangegangen war eine Potenzialbewertung (E25-01), die vom IQWiG zu einem Antrag auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) durchgeführt worden war [22]. In dieser Potenzialbewertung war auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet worden.

Auf Basis der Ergebnisse (insbesondere einer mit dem Antrag auf Erprobung eingereichten RCT [23]) 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 [44].

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 26.08.2025 und am 02.10.2025 wurden im Rahmen der Projektbearbeitung Betroffene konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 23.09.2025 wurde am 01.10.2025 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 18.03.2026, wurde am 25.03.2026 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.04.2026 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 11.05.2026 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Aufgrund der mangelnden Verwertbarkeit bzw. Aussagekraft der Ergebnisse der Studien Frykberg 2020 und Leslie 1988 – sowohl für die Nutzenbewertung als auch für die Bewertung des Potenzials – wurden die über die Herstelleranfrage im Rahmen von N25-05 übermittelten Unterlagen daraufhin geprüft, ob sie Erkenntnisse zum Potenzial der Methode liefern können.
- Auf eine Suche in der Datenbank der European Medicines Agency wurde verzichtet.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden vom Hersteller AOTI erneut Studiendokumente zur Studie Frykberg 2020 vorgelegt: das finale IPD-Dokument (im Bericht als IPD-Dokument_final bezeichnet; vorgelegt in einem Excel- und PDF-Format sowie ein datumgestempelter Archivausdruck von Teilen dieses Dokuments) und der „abschließende Statistikerbericht“. Es erfolgte auf Basis dieser Dokumente erneut ein Abgleich derselben ausgewählten Baselinecharakteristika und Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten mit der Publikation Frykberg 2020, wie dies bereits im Rahmen des Vorberichts auf Basis des IPD-Dokuments_1 geschehen war. Zusätzlich wurden die im Statistikreport berichteten Baselinecharakteristika und Endpunkte mit den publizierten Angaben abgeglichen. Die Ergebnisse dieses Abgleichs sind in den vorliegenden Abschlussbericht eingeflossen (siehe insbesondere Abschnitte 4.2, 4.3, 4.6, 4.7, A3.4, Kapitel 6, sowie Tabelle 12, Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 20).
- Nach Aussage des Herstellers AOTI in der Anhörung zum Vorbericht enthält der Studienregistereintrag der Studie Frykberg 2020 „vorläufige Daten“. Der Status der endgültigen Analyse spiegele sich in der Publikation Frykberg 2020 und in den IPD-Dokumenten wider. Der Studienregistereintrag wurde daher im vorliegenden Abschlussbericht nicht mehr berücksichtigt.

- Im Vorbericht war im Abschnitt 4.5 (Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie Frykberg 2020) für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerz angemerkt worden, dass trotz der geplanten Erhebung keine Ergebnisse in den publizierten Studiendokumenten berichtet wurden (gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeitpunkte 24 und 52 Wochen; Schmerz: 12, 24 und 52 Wochen). Für den Abschlussbericht entfiel diese Teil-Begründung einer möglicherweise fehlenden ergebnisunabhängigen Berichterstattung. Grund dafür war die Rückmeldung des Herstellers AOTI, dass für die genannten späteren Erhebungszeitpunkte beider Endpunkte nicht mehr ausreichend Daten von Patientinnen und Patienten zur Verfügung standen und eine statistische Auswertung nicht mehr sinnvoll möglich war.

Darüber hinaus entfiel die Aussage zur Annahme, dass unbefeuchtete Raumluft, die auf eine unverbundene Wunde geleitet wird, negativen Einfluss auf die Wundheilung in der Kontrollgruppe gehabt haben könnte. Grund dafür war das gewonnene Verständnis aus der Anhörung zum Vorbericht: Gasdurchlässige Wundverbände verblieben in jedem Fall während der Behandlung mit HCPO- oder Scheingerät auf der Wunde und die Wunden waren der Raumluft ohne Anwendung von Druck ausgesetzt.

- Darüber hinaus wurde in Abschnitt 4.3 und in Tabelle 18 die Funktionsweise des Scheingeräts und die Anwendung / Beschaffenheit der verwendeten Wundverbände spezifiziert.
- Infolge der Aussagen des Herstellers AOTI in der Anhörung zum Vorbericht wurden in Abschnitt 4.3 Erläuterungen zum Abbruchkriterium der Studie Frykberg 2020 ergänzt.
- In Tabelle 2 und in den Abschnitten 4.6.4 und A3.4.4 wurden Informationen zum Endpunkt Schmerz ergänzt.
- Die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt 12 Wochen wurden auf Basis der Angaben im Statistikreport ergänzt: Anzahl der Personen, die tatsächlich in die Auswertung eingegangen sind und Werte (Mittelwert, Standardabweichung) zu Studienbeginn und nach 12 Wochen (siehe Abschnitt 4.6.8 und Tabelle 25).
- Aufgrund des (im Vergleich zum Vorbericht unveränderten) Berichtsfazits (Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative) wurden Eckpunkte einer denkbaren Erprobungsstudie konzipiert (siehe Abschnitt 5.1.4).
- Im Abschnitt A4.1 wurde die Gründe dafür erläutert, warum Studien zu normobar arbeitenden Modalitäten der TOT für die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen wurden. In den Abschnitten A4.2 und A4.3 wurden darüber hinaus Informationen insbesondere zu den in der Anhörung zum Vorbericht genannten SÜs und Leitlinien ergänzt.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [45] erstellt.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

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

A2.1.2 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.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

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

A2.1.4 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 A2.1.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt A2.1.3 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.

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 6 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit lokal-hyperbarer Sauerstofftherapie, die zusätzlich zur Standardwundbehandlung eingesetzt wird bzw. die die Standardwundbehandlung zum Teil ersetzt. (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Standardwundbehandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	Kategorien patientenrelevanter Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 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 [46] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [47] 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	

A2.2 Informationsbeschaffung

A2.2.1 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 Abschnitt A7.1. 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) [48]. 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 6. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.2.2).

A2.2.2 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 A2.2.1), 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

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.2.3 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 A2.2.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [49], 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- und ClinicalTrials.gov-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

A2.2.4 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 6) 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.

A2.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.3.1 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 A2.3.3 bis A2.3.5 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.

A2.3.2 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.

A2.3.3 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 [50] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5). 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 [51].
- 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. [52]. 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 [53] 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.

A2.3.4 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 A2.3.6).

A2.3.5 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 A2.3.6).

A2.3.6 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 7 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 7: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll Metaanalyse statistisch signifikant	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				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 [45]).						

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.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 6 in der fokussierten Informationsbeschaffung identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A6.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 24.07.2025 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2. Grund für die häufige Auswahl des Ausschlussgrundes E2 war insbesondere der Einsatz der nicht zur gegenständlichen Methode gehörenden CDO.

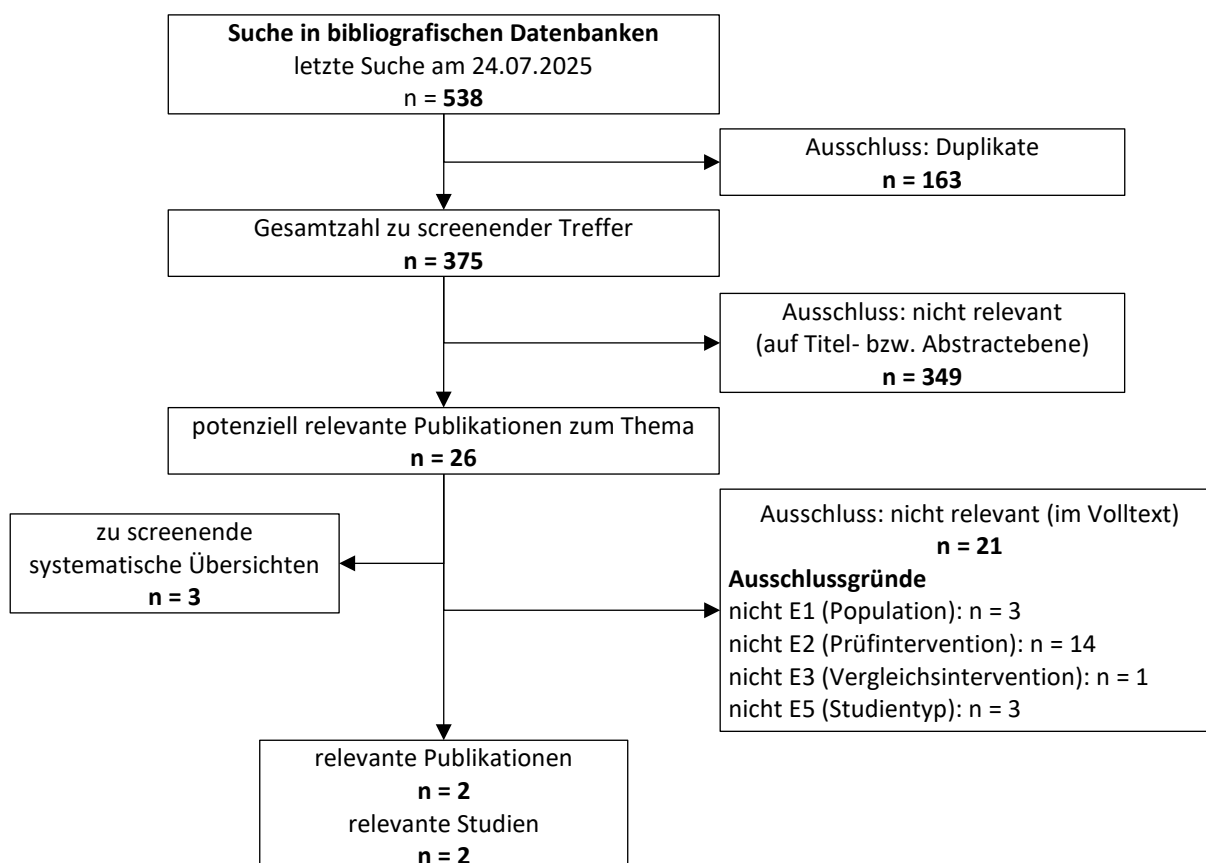


Abbildung 3: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 8):

Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Frykberg 2020	NCT02326337	ClinicalTrials.gov [54]	ja

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 24.07.2025 statt.

A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen

AOTI unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung. GWR Medical und OxyCare unterschrieben diese nicht.

Für die vorliegende Bewertung wurden für die Studien Frykberg 2020 und die abgebrochene Studie AOTI-001 Anfragen an AOTI versendet. Eine Übersicht über diese Anfragen befindet sich in Tabelle 9. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 9: Übersicht über Herstelleranfragen

Studie	Inhalt der Anfragen	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Frykberg 2020	▪ Bitte um vollständige Übermittlung der Studienergebnisse, insbesondere zu Endpunkten, zu denen keine Ergebnisse in der Publikation berichtet wurden [23].	ja	▪ Übermittlung des IPD-Dokuments
	▪ Hinweis auf Unklarheit hinsichtlich der Befeuchtung der Umgebungsluft durch das Scheingerät in der Kontrollgruppe und Bitte um Klarstellung.	ja	▪ Keine Befeuchtung der Umgebungsluft durch das Scheingerät.
	▪ Hinweis auf widersprüchliche Angaben zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels CWIS (persönlich oder via Telefon) und Bitte um Klarstellung.	ja	▪ Laut Studienhandbuch war zwar eine telefonische Erfassung des CWIS vorgesehen, jedoch zeigte sich im Lauf der Studie, dass die Patientinnen und Patienten Schwierigkeiten hatten, den Fragebogen telefonisch zu beantworten, sodass auf eine telefonische Erhebung verzichtet wurde.
	▪ Hinweis auf widersprüchliche Angaben zur Mortalitätsrate zwischen der Publikation Frykberg 2020 und dem Studienregistereintrag und Bitte um Klarstellung.	ja	▪ Angleich der Angaben im Studienregistereintrag an die Angaben in der Publikation.
AOTI-001	▪ Bitte um Übermittlung der vollständigen Studienergebnisse.	ja	▪ Es wurden keine Daten gespeichert und die Studie wurde aufgrund geringer Rekrutierung vor der Nachbeobachtung vorzeitig beendet. ▪ Übermittlung eines aktualisierten Studienregistereintrags^a

a. Die Aktualisierung des Studienregistereintrags wurde bisher von ClinicalTrials.gov noch nicht freigegeben.
CWIS: Cardiff Wound Impact Schedule

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 10):

Tabelle 10: Durch Hersteller übermittelte und für die Nutzenbewertung relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
Frykberg 2020	AOTI	Studienprotokoll [24]; SAP [55]; Study Procedure Manual [56]; IPD-Dokument [57]; Case Report Form [58]; Übersicht der Studienprotokollanpassungen [59]
AOTI-001	AOTI	Studienregistereintrag [26]; Studienprotokoll [60]; Studienhandbuch [61,62]; Investigator's Manual [63]; Case Report Form [64]
IPD: individuelle Patientendaten; SAP: statistischer Analyseplan		

Tabelle 11: Durch Hersteller übermittelte Studien bzw. Dokumente, die für die Bewertung des Potenzials herangezogen wurden

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
Blackman 2010	AOTI	Publikation [33]
Yellin 2022	AOTI	Publikation [34]; Studienprotokoll [35]

A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.2.1 Zulassungsbehörden

Auf der Website der Food and Drug Administration (FDA) wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden:

Angaben zum Vorgehen finden sich in Abschnitt A7.3. Die Suche fand am 18.12.2025 statt.

A3.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Alle übermittelten Dokumente wurden im Rahmen der Titel-Abstract-Sichtung ausgeschlossen. Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.4 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden (Tabelle 12):

Tabelle 12: Im Rahmen der Anhörung genannte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
Frykberg 2020	Statistikreport [65], IPD-Dokument_final [66,67]

A3.1.2.2.5 Autorenanfragen

Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da keine erkennbar fehlenden Informationen mit relevantem Einfluss auf die Bewertung identifiziert wurden.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 2 relevante Studien für die Nutzenbewertung identifiziert (siehe auch Tabelle 13).

Tabelle 13: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
Frykberg 2020 ^a	ja [23]	ja [54] ^b / ja [54]	▪ SAP [55] ▪ IPD-Dokument [57] ▪ Study Procedure Manual [56] ▪ Übersicht der Studienprotokollanpassungen [59] ▪ Case Report Form [58] ▪ Statistikreport [65] ▪ IPD-Dokument_final [66,67]	▪ Studienprotokoll [24]
Leslie 1988	ja [25]	nein / nein	nein	nein

a. Aufgrund von Inkonsistenzen zwischen den publizierten Ergebnissen und dem IPD-Dokument_final war die Studie Frykberg 2020 für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar.

b. Nach Aussage des Herstellers AOTI in der Anhörung zum Vorbericht enthält der Studienregistereintrag der Studie Frykberg 2020 „vorläufige Daten“. Der Status der „endgültigen Analyse“ spiegelt sich in der Publikation Frykberg 2020 und in den übermittelten Studiendokumenten wider. Der Studienregistereintrag wurde daher für den Abschlussbericht nicht mehr berücksichtigt.

IPD: individuelle Patientendaten, SAP: statistischer Analyseplan

Für die Bewertung des Potenzials wurden 2 Studien herangezogen (siehe auch Tabelle 11).

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 14 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 14: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studie ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Fragestellung	Studientyp / geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
AOTI-001	Studienregistereintrag, NCT00871312 [26]	HCPO vs. Scheinbehandlung, jeweils zusätzlich zur Standardwundbehandlung bei Personen mit DFU	RCT / 124	abgebrochen ^a
IRCT20190708044148N1	Studienregistereintrag, IRCT20190708044148N1 [28]	lokal-hyperbare Sauerstofftherapie vs. Standardwundbehandlung bei Personen mit DFU	RCT / 40	unklar ^b
a. Laut Studienregistereintrag wurde die Studie nach der Rekrutierung von 21 Patientinnen und Patienten abgebrochen. Nach Aussage des Herstellers ist es unklar, ob Patientinnen und Patienten nach der Rekrutierung einer der beiden Behandlungsgruppen zugewiesen wurden. Letztlich seien keine Daten gespeichert worden. b. Letzte Aktualisierung des Studienregistereintrags: 10/2019. Dieser Studienregistereintrag wurde bereits für die Potenzialbewertung E25-01 durch den Hersteller eingereicht. In die Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten floss diese Studie schon deshalb nicht ein, da nicht anzunehmen ist, dass für diese Studie bereits Ergebnisse vorliegen. DFU: diabetischer Fußulkus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; HCPO: Sauerstoff mit höherem zyklischem Druck				

A3.2 Details zu den IPD-Dokumenten zur Studie Frykberg 2020

Tabelle 15: Übersicht der geprüften Charakteristika und Endpunkte aus dem IPD-Dokument_1, IPD-Dokument_final und Statistikreport zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Variable / Endpunkt der vorliegenden Bewertung	Berücksichtigte Spaltenbezeichnung in den IPD-Dokumenten	Tabellenblatt ^a (Spalte)	Operationalisierung und Interpretation	Berücksichtigte Angaben im Statistikreport
Charakteristika				
Alter	Age	Master CVD (H); CVD A (H); CVD B (H)	Angabe des Alters in Jahren	„Table 1. Details at Baseline“
Geschlecht	Sex	Master CVD (I); CVD A (I); CVD B (I)	„F“ = weiblich „M“ = männlich	„Table 1. Details at Baseline“
Diabetestyp	Diabetic Type	Master CVD (P); CVD A (P); CVD B (P)	„1“ = Diabetes mellitus Typ 1 „2“ = Diabetes mellitus Typ 2	„Table 1. Details at Baseline“ Angaben beziehen sich ausschließlich auf Diabetes mellitus Typ 2; Angaben zu „present“ und „absent“ sind vertauscht
Wundklassifikation (UTC-Grad)	University of TX BL	Master CVD (AV); CVD A (AV); CVD B (AV)	- Angabe des UTC Grads (IA, IB, IC, IIA, IIB, IIC) „0“ oder kein Eintrag = fehlender Wert^b	„Table 11. Texas Score at Baseline, week 4, week 8 and week 12“
neuropathischer Fuß	Neuro	Master CVD (AF); CVD A (AF); CVD B (AF)	„Y“ = neuropathischer Fuß „N“ = kein neuropathischer Fuß	nicht berichtet
Raucherstatus	Smk	Master CVD (K); CVD A (K); CVD B (K)	„Y“ = Raucher „N“ = kein Raucher	nicht berichtet

Tabelle 15: Übersicht der geprüften Charakteristika und Endpunkte aus dem IPD-Dokument_1, IPD-Dokument_final und Statistikreport zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Variable / Endpunkt der vorliegenden Bewertung	Berücksichtigte Spaltenbezeichnung in den IPD-Dokumenten	Tabellenblatt ^a (Spalte)	Operationalisierung und Interpretation	Berücksichtigte Angaben im Statistikreport
BMI (kg/m ²)	nicht geprüft			„Table 1. Details at Baseline“
Wundfläche (cm ²)	nicht geprüft			„Table 1. Details at Baseline“
Wundumfang (cm)	nicht geprüft			nicht berichtet
Ulkusdauer (Tage)	nicht geprüft			„Table 1. Details at Baseline“
Charcot-Fuß-Deformierung	nicht geprüft			„Table 1. Details at Baseline“
Lokalisation Ulkus	nicht geprüft			„Table 1. Details at Baseline“
Fußrücken				
unterhalb Fußknöchel				
Lauffläche				
Zeh				
vorherige Amputation der unteren Extremität	nicht geprüft			„Table 1. Details at Baseline“
Begleiterkrankungen	nicht geprüft			„Table 1. Details at Baseline“
Bluthochdruck				
kardiovaskuläre Erkrankung				
pAVK				
Venenerkrankung				
Nierenerkrankung				
neurologische Erkrankung				
peripheres Ödem				
Hyperlipidämie				
Bluthochdruck				
Parameter arterielle Beinstrombahn, MW (SD)	nicht geprüft			nicht berichtet
ABI				
systolischer Zehendruck, mmHg				

Tabelle 15: Übersicht der geprüften Charakteristika und Endpunkte aus dem IPD-Dokument_1, IPD-Dokument_final und Statistikreport zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Variable / Endpunkt der vorliegenden Bewertung	Berücksichtigte Spaltenbezeichnung in den IPD-Dokumenten	Tabellenblatt ^a (Spalte)	Operationalisierung und Interpretation	Berücksichtigte Angaben im Statistikreport
Labor-Werte, MW (SD)	nicht geprüft			
CRP, nmol/L				„Table 9. Blood measurements at Baseline and 12 weeks“ Ergebnisse in anderer Einheit dargestellt
Kreatinin, µmol/L				„Table 9. Blood measurements at Baseline and 12 weeks“ Ergebnisse in anderer Einheit dargestellt
HbA1c, %				„Table 9. Blood measurements at Baseline and 12 weeks“
HbA1c, mmol/mol				nicht berichtet
Ergebnisse zu binären Endpunkten				
Gesamtmortalität	Died	Master Safety (W); Safety A (W); Safety B (W)	▪ „✓“ = Todesfall ▪ „0“ oder kein Eintrag = kein Todesfall aufgetreten	▪ „Table 16. Serious Adverse Events“
vollständiger Wundverschluss nach 12 Wochen	Ulcer Status Week 12 (Open = O; Closed = C)	Master CVD (DV); CVD A (DV); CVD B (DV)	▪ „C“ = Index-Ulkus verschlossen ▪ Folgende Eintragungen wurden als offener Index-Ulkus gewertet: „O“, „LTFU“, „WDR“, „NA“, „Y“, „A“, kein Eintrag; „0“	▪ „Primary Endpoint Outcome: Complete Healing at Week 12“ ▪ „Table 2. Outcome at week 12“
vollständiger Wundverschluss nach 52 Wochen	Ulcer Status FU 38 (Open = O; Closed = C)	Master CVD (ER); CVD A (ER); CVD B (ER)		▪ „Table 3. Outcome at Week 38“ ▪ „Table 4. Outcome at Week 38 in all randomised patients“

Tabelle 15: Übersicht der geprüften Charakteristika und Endpunkte aus dem IPD-Dokument_1, IPD-Dokument_final und Statistikreport zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Variable / Endpunkt der vorliegenden Bewertung	Berücksichtigte Spaltenbezeichnung in den IPD-Dokumenten	Tabellenblatt ^a (Spalte)	Operationalisierung und Interpretation	Berücksichtigte Angaben im Statistikreport
Amputationen an der Index-Extremität	Intra Study Index Amputation	Master CVD (BK); CVD A (BK); CVD B (BK)	▪ „x“ = Amputation an der Index-Extremität ▪ „0“ oder kein Eintrag = keine Amputation an der Index-Extremität	▪ nicht berichtet
	Amplx	Master Safety (U); Safety A (U); Safety B (U)	▪ „✓“ = Amputation an der Index-Extremität ▪ „0“ und kein Eintrag = keine Amputation an der Index-Extremität	„Table 16. Serious Adverse Events“; Spalte „Amplx“
SUE	SAE 1 und SAE 2	Master Safety (G und H); Safety A (G und H); Safety B (G und H)	▪ „✓“ = SUE ▪ „0“ = kein SUE aufgetreten	„Table 16. Serious Adverse Events“
UE	AE 1 und AE 2	Master Safety (C und D); Safety A (C und D); Safety B (C und D)	▪ „✓“ = UE ▪ „0“ = kein UE aufgetreten	„Table 15. Adverse Events“
Ergebnisse zu stetigen Endpunkten				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht geprüft			„Table 14 Cardiff Wound Impact Schedule at Baseline and Week 12“
Schmerz	nicht geprüft			„Table 10. Pain Levels at Baseline, week 4, week 8 and week 12“
Gesundheitszustand	nicht geprüft			VAS des EQ-5D wird nicht berichtet

Tabelle 15: Übersicht der geprüften Charakteristika und Endpunkte aus dem IPD-Dokument_1, IPD-Dokument_final und Statistikreport zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Variable / Endpunkt der vorliegenden Bewertung	Berücksichtigte Spaltenbezeichnung in den IPD-Dokumenten	Tabellenblatt ^a (Spalte)	Operationalisierung und Interpretation	Berücksichtigte Angaben im Statistikreport
a. A = Kontrollgruppe; B = Interventionsgruppe b. Es ist unklar, ob fehlende Werte auch dadurch begründet waren, dass bei Patientinnen und Patienten mit vollständigem Wundverschluss keine Erhebung des UTC Ulkusgrades mehr stattfand. ABI: Arm-Knöchel Index; BMI: Body-Mass-Index; CRP: C-reaktives Protein; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UTC: University of Texas Classification; VAS: Visual Analogue Scale				

Tabelle 16: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen beider IPD-Dokumente (IPD-Dokument_1 und IPD-Dokument_final) zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Master CVD	CVD A	CVD B	Master CWIS	CWIS A	CWIS B	Master EQ5D	EQ5D A	EQ5D B	Master Safety	Safety A	Safety B	Deviationsa	SF
Arm			Arm				Arm		Arm			Arm	> 30
ID			ID				ID		ID			ID	ABI/Vasc
Ulcer Duration in days at Screen			CWIS SC Ulcer Status (A = Healed, B = Not Healed)			BL	EQ5D BL M		AE 1			MTV	HBA1c
Ulcer Duration in days at Baseline			CWIS SC Live on Own (A = Yes, B = No)				EQ5D BL SC		AE 2			MFUV	Diabetic Wound/ 4 WK - 1 year
Ulcer Onset Date			CWIS SC See Family (A = Daily, B = Once Wk, C = Once/mth, D = Less once/mth)				EQ5D BL A		AE 3			CWIS	Clinicain Judgement
Trial Entry (Screening Date)			CWIS SC Social Stress (7)				EQ5D BL PD		AE 4			CWIS	Non Complainece
Trial Randomization (Baseline Date)			CWIS SC Social Experience (7)				EQ5D BL AD		SAE 1			CWIS	SEVERE Infection
Age			CWIS SC Wellbeing (7)				EQ5D BL CODE		SAE 2			EQ	Kidney disease/ Dialysis
Sex			CWIS SC Physical Sx Experienced (12)				EQ5D BL VAS		SAE			EQ	Not Diabetic
Race			CWIS SC Physical Sx Stressful (12)			W4	EQ5D W4 M		SAE			EQ	
Smk			CWIS SC Overall QoL (2)				EQ5D W4 SC		Action			OT	
Height			CWIS SC Total				EQ5D W4 A		Term			OT	
Weight			CWIS BL Ulcer Status (A = Healed, B = Not Healed)				EQ5D W4 PD		Term			Note	
BMI (Calculated)			CWIS BL Live on Own (A = Yes, B = No)				EQ5D W4 AD		Term				

Tabelle 16: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen beider IPD-Dokumente (IPD-Dokument _1 und IPD-Dokument_final) zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Master CVD	CVD A	CVD B	Master CWIS	CWIS A	CWIS B	Master EQ5D	EQ5D A	EQ5D B	Master Safety	Safety A	Safety B	Deviationsa	SF
Asst Amb			CWIS BL See Family (A = Daily, B = Once Wk, C = Once/mth, D = Less once/mth)			W8	EQ5D W4 CODE		Visit				
Diabetic Type			CWIS BL Social Stress (7)				EQ5D W4 VAS		Visit				
Diabetes Onset Date			CWIS BL Social Experience (7)				EQ5D W8 M		Visit				
D Durtn at Ulcer Onset			CWIS BL Wellbeing (7)				EQ5D W8 SC		Related				
Off Load Hx			CWIS BL Physical Sx Experienced (12)				EQ5D W8 A		OutC				
Leg (R OR L)			CWIS BL Physical Sx Stressful (12)				EQ5D W8 PD		Hosp				
Loc			CWIS BL Overall QoL (2)				EQ5D W8 AD		Amplx				
Charcot			CWIS BL Total				EQ5D W8 CODE		AmpOr				
CV			CWIS W12 Ulcer Status (A = Healed, B = Not Healed)			W12	EQ5D W8 VAS		Died				
HTN			CWIS W12 Live on Own (A = Yes, B = No)				EQ5D W12 M		WD				
Lipid			CWIS W12 See Family (A = Daily, B = Once Wk, C = Once/mth, D = Less once/mth)				EQ5D W12 SC		Note				
PVD			CWIS W12 Social Stress (7)				EQ5D BW12 A		Note				
Venous Disease			CWIS W12 Social Experience (7)				EQ5D W12 PD						
Peripheral Oedema			CWIS W12 Wellbeing (7)				EQ5D W12 AD						
Renal Disease			CWIS W12 Physical Sx Experienced (12)				EQ5D W12 CODE						

Tabelle 16: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen beider IPD-Dokumente (IPD-Dokument _1 und IPD-Dokument_final) zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Master CVD	CVD A	CVD B	Master CWIS	CWIS A	CWIS B	Master EQ5D	EQ5D A	EQ5D B	Master Safety	Safety A	Safety B	Deviationsa	SF
Hx Amp Minor			CWIS W12 Physical Sx Stressful (12)			EQ5D W12 VAS							
Hx Amp Major			CWIS W12 Overall QoL (2)			FU1	EQ5D FU1 M						
Neuro			CWIS W12 Total				EQ5D FU1 SC						
Visual Analog Scale Scr			CWIS FU1 Ulcer Status (A = Healed, B = Not Healed)				EQ5D FU1 A						
Visual Analog Scale BL			CWIS FU1 Live on Own (A = Yes, B = No)				EQ5D FU1 PD						
Visual Analog Scale 1			CWIS FU1 See Family (A = Daily, B = Once Wk, C = Once/mth, D = Less once/mth)				EQ5D FU1 AD						
Visual Analog Scale 2			CWIS FU1 Social Stress (7)				EQ5D FU1 CODE						
Visual Analog Scale 3			CWIS FU1 Social Experience (7)				EQ5D FU1 VAS						
Visual Analog Scale 4			CWIS FU1 Wellbeing (7)			FU2	EQ5D FU2 M						
Visual Analog Scale 5			CWIS FU1 Physical Sx Experienced (12)				EQ5D FU2 SC						
Visual Analog Scale 6			CWIS FU1 Physical Sx Stressful (12)				EQ5D FU2 A						
Visual Analog Scale 7			CWIS FU1 Overall QoL (2)				EQ5D FU2 PD						
Visual Analog Scale 8			CWIS FU1 Total				EQ5D FU2 AD						
Visual Analog Scale 9			CWIS FU2 Ulcer Status (A = Not healed, B = Healed)				EQ5D FU2 CODE						
Visual Analog Scale 10			CWIS FU2 Live on Own (A = Yes, B = No)				EQ5D FU2 VAS						

Tabelle 16: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen beider IPD-Dokumente (IPD-Dokument _1 und IPD-Dokument_final) zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Master CVD	CVD A	CVD B	Master CWIS	CWIS A	CWIS B	Master EQ5D	EQ5D A	EQ5D B	Master Safety	Safety A	Safety B	Deviationsa	SF
Visual Analog Scale 11			CWIS FU2 See Family (A = Daily, B = Once Wk, C = Once/mth, D = Less once/mth)										
Visual Analog Scale 12			CWIS FU2 Social Stress (7)										
University of TX Scr			CWIS FU2 Social Experience (7)										
University of TX BL			CWIS FU2 Wellbeing (7)										
University of TX W1			CWIS FU2 Physical Sx Experienced (12)										
University of TX W2			CWIS FU2 Physical Sx Stressful (12)										
University of TX W3			CWIS FU2 Overall QoL (2)										
University of TX W4			CWIS FU2 Total										
University of TX W5			COMMENTS										
University of TX W6													
University of TX W7													
University of TX W8													
University of TX W9													
University of TX W10													
University of TX W11													
University of TX W12													
Infection (cellulitis, necrosis)													
Intra Study Osteomyelitis													
Intra Study Index Amputation													

Tabelle 16: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen beider IPD-Dokumente (IPD-Dokument _1 und IPD-Dokument_final) zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Master CVD	CVD A	CVD B	Master CWIS	CWIS A	CWIS B	Master EQ5D	EQ5D A	EQ5D B	Master Safety	Safety A	Safety B	Deviationsa	SF
Intra Study Other Amputated													
Great Toe Pressure													
TCPO2													
Duplex ultrasound													
Skin Perfusion													
Ankle Brachial Index													
A1c Screening													
PreAlbumin Screening													
C-Reactive Protein Screening													
A1c Week 12													
PreAlbumin Week 12													
C-Reactive Protein Week 12													
Serum Creatinine Screening													
Serum Creatinine Week 12													
Beta Hemolytic Strep C													
Proteus Mirabilis													
MRSA													
E Coli													
Org 5													
Org 6													
Baseline Ulcer area cm2													

Tabelle 16: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen beider IPD-Dokumente (IPD-Dokument _1 und IPD-Dokument_final) zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Master CVD	CVD A	CVD B	Master CWIS	CWIS A	CWIS B	Master EQ5D	EQ5D A	EQ5D B	Master Safety	Safety A	Safety B	Deviationsa	SF
Baseline Ulcer perimeter cm													
4 weeks cm2													
4 weeks peri													
8 weeks cm2													
8 weeks peri													
12 weeks cm2													
12 weeks peri													
Off-loading BL													
Off-loading W1													
Off-loading W2													
Off-loading W3													
Off-loading W4													
Off-loading W5													
Off-loading W6													
Off-loading W7													
Off-loading W8													
Off-loading W9													
Off-loading W10													
Off-loading W11													
Off-loading W12													
Weight Bearing Ulcer													

Tabelle 16: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen beider IPD-Dokumente (IPD-Dokument _1 und IPD-Dokument_final) zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Master CVD	CVD A	CVD B	Master CWIS	CWIS A	CWIS B	Master EQ5D	EQ5D A	EQ5D B	Master Safety	Safety A	Safety B	Deviationsa	SF
TWO2 W1													
TWO2 W2													
TWO2 W3													
TWO2 W4													
TWO2 W5													
TWO2 W6													
TWO2 W7													
TWO2 W8													
TWO2 W9													
TWO2 W10													
TWO2 W11													
TWO2 W12													
Weeks on Therapy													
Ulcer Duration in days at Screen													
Ulcer Duration in days at Baseline													
Ulcer Onset Date													
Trial Entry (Screening Date)													
Trial Randomization (Baseline Date)													
Closure Date Treatment Period													
Closed Week													
Ulcer Status Week 12 (Open = O Closed = C)													

Tabelle 16: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen beider IPD-Dokumente (IPD-Dokument _1 und IPD-Dokument_final) zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Master CVD	CVD A	CVD B	Master CWIS	CWIS A	CWIS B	Master EQ5D	EQ5D A	EQ5D B	Master Safety	Safety A	Safety B	Deviationsa	SF
Ulcer Status FU 12 (Open = O, Closed = C)													
Date Closed Post 12													
Date Recidivism Post 12													
Amputation Post 12 (Minor = Mn, Major = Mj)													
Hospitalization Post 12													
Antibiotics Post 12													
Antibiotics Post 12													
Antibiotics Post 12													
Antibiotics Post 12													
Dressing Post 12													
Dressing Post 12													
Dressing Post 12													
Adjunct Therapy Post 12													
Adjunct Therapy Post 12													
Culture Post 12													
Diagnostic X-Ray Post 12													
Diagnostic Pet Post 12													
Diagnostic MRI Post 12													
Diagnostic Vascular Duplex Post 12													
Dressing Change Post 12 (Self/Rel, Aid, Nurse, Dr)													
Dressing Change Post 12 (Self/Rel, Aid, Nurse, Dr)													

Tabelle 16: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen beider IPD-Dokumente (IPD-Dokument _1 und IPD-Dokument_final) zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Master CVD	CVD A	CVD B	Master CWIS	CWIS A	CWIS B	Master EQ5D	EQ5D A	EQ5D B	Master Safety	Safety A	Safety B	Deviationsa	SF
Ulcer Status FU 38 (Open = O, Closed = C)													
Dressing Change Post 38 (Self/Rel, Aid, Nurse, Dr)													
Note													
a. Im Tabellenblatt Deviations findet sich eine Zeile mit Eintragungen zu einer zusätzlichen Person in der Kontrollgruppe, sodass dort die Kontrollgruppe 38 Personen umfasst.													

A3.3 Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

A3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Behandlungs- dauer	Studien- dauer	Relevante Endpunkte ^a
Frykberg 2020	RCT	73	Standardwund- behandlung + HCPO	Standardwund- behandlung + Scheinbehandlung	USA (17 Zentren)	12 Wochen	52 Wochen	primär: vollständiger Wundverschluss nach 12 Wochen sekundär: vollständiger Wundverschluss nach 12 Monaten, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Amputation, SUEs
Leslie 1988	RCT	28	Standardwund- behandlung + HCPO	alleinige Standard- wundbehandlung	USA (1 Zentrum)	2 Wochen	2 Wochen	Mortalität ^b
a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Keine Angabe, ob primär oder sekundär. Es wurden keine weiteren relevanten Endpunkte berichtet. HCPO: Sauerstoff mit höherem zyklischem Druck; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis								

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Frykberg 2020	HCPO (Hersteller: AOTI) ▪ Das HCPO-System besteht aus einem Sauerstoffkonzentrator, einer Steuereinheit und einer mittels aufblasbarer Manschette geschlossenen Einwegkammer, in die die zu behandelnde Extremität eingeführt wird. ▪ Einleitung von befeuchtetem hyperbarem Sauerstoff mit zyklischem Druck von 10 bis 50 mbar in die Einwegkammer (Flussrate je nach Quelle ≥ 10 bzw. 10 L/min). ▪ Therapie in Heimanwendung für täglich jeweils 90 Minuten an 5 Tagen in der Woche bis Heilung des Index-Ulkus oder über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen ▪ Die Therapie ist gemäß Studienprotokoll Version 013.0; (09/2016), Amendment 8) mit oder ohne Wundverband möglich. Gemäß aktueller Gebrauchsanweisung (12/2025) können Wundverbände während der Therapie auf der Wunde belassen werden, sofern diese gasdurchlässig sind [68]. Gemäß der Rückmeldung des Herstellers in der Anhörung zum Vorbericht verblieben die Wundverbände in jedem Fall während der Behandlung mit HCPO- oder Scheingerät auf der Wunde. Laut Aussage des Herstellers in der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht war eine Gasdurchlässigkeit der in der Studie verwendeten Wundverbände jederzeit gegeben.	Scheingerät (Hersteller: AOTI) ▪ Entspricht HCPO-System, jedoch mit technischen Modifikationen der Steuereinheit: ▫ keine hyperbare und zyklische Applikation von Sauerstoff ▫ stattdessen Exposition der Wunde mit unbefeuchteter Umgebungsluft ohne Anwendung von Druck ▪ Therapie in Heimanwendung für täglich jeweils 90 Minuten an 5 Tagen in der Woche bis Heilung des Index-Ulkus oder über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen ▪ Die Therapie ist gemäß Studienprotokoll (Version 013.0; 09/2016), Amendment 8) mit oder ohne Wundverband möglich. Laut aktueller Gebrauchsanweisung (12/2025) können Wundverbände während der Therapie auf der Wunde belassen werden, sofern diese gasdurchlässig sind. Gemäß der Rückmeldung des Herstellers in der Anhörung zum Vorbericht verbleiben die Wundverbände in jedem Fall während der Behandlung mit HCPO- oder Scheingerät auf der Wunde. Laut Aussage des Herstellers in der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht war eine Gasdurchlässigkeit der in der Studie verwendeten Wundverbände jederzeit gegeben.

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Standardwundbehandlung ab Beginn der 2-wöchigen Run-in-Phase in beiden Gruppen	
	Débridement ▪ bei Start der Run-in-Phase, anschließend nach Bedarf ▪ Verbot von Produkten zum enzymatischen Débridement Druckentlastung: ▪ abnehmbare Fußorthese (OptimaDiab oder Optima CLHeel) Standardisierte gasdurchlässige Wundverbände: ▪ Primärverband (Schaumverband) ▪ Sekundärverband (nicht-sterile Bandagen) ▪ nach Maßgabe der/des Behandelnden: ▫ Wundfüllung bei trockener Wunden (Hydrogel) ▪ 1-mal wöchentlich: ▫ Entfernen des Verbands ▫ Reinigung mit Kochsalzlösung ▫ Anlegen eines neuen Verbands (mindestens 1-mal wöchentlich) ▪ Verbot von Antiseptika Folgende Interventionen waren während der Studienlaufzeit nicht zugelassen: ▪ HBO, VVS, Wärmetherapie, Lasertherapie, Applikation von konstantem mechanischem Zug, Larven- oder Madenbehandlung (Biodébridement), Elektrostimulation oder künstliche Haut	
Leslie 1988	HCPO (Hersteller: Topox) ▪ Einleitung von befeuchtetem hyperbarem Sauerstoff mit zyklischem Druck von 0 bis 30 mmHg (bis 1,04 atm) in die Kammer ▪ tägliche 2-malige Therapie jeweils 90 Minuten über einen Zeitraum von 2 Wochen.	
	Standardwundbehandlung in beiden Gruppen ▪ Behandlung mit intravenösen Antibiotika, feuchten bis trockenen lokalen Verbänden und Bettruhe ▪ Subkutane Insulininjektionen, intravenöse Antibiotika und lokale Verbände wurden von den Hausärztinnen und Hausärzten verschrieben, die nicht an der Studie beteiligt waren.	
atm: physikalische Atmosphäre; HBO: Hyperbare Sauerstofftherapie; HCPO: Sauerstoff mit höherem zyklischem Druck; VVS: Vakuumversiegelung		

Tabelle 19: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Frykberg 2020	▪ 18 bis 89 Jahre ▪ Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ▪ DFU am oder unterhalb des Knöchels seit mind. 4 Wochen und nicht länger als 1 Jahr ▫ falls > 1 Ulkus vorhanden, Auswahl des flächenmäßig größten Ulkus als Index-Ulkus ▫ Index-Ulkus ≥ 1 cm von weiteren ggf. bestehenden Ulzera entfernt ▪ UTC Grad 1A, 1B, 1C, 1D, 2A, 2B, 2C, 2D ▪ Wundfläche ≥ 1 cm² und ≤ 20 cm² nach Débridement ▪ ABI > 0,7 und tcpO₂ > 30 mmHg, Hautperfusionsdruck > 30 mmHg, Zehendruck > 30 mmHg oder biphasisches Profil in Farbduplexsonografie unterhalb des Kniegelenks ▪ 2-wöchige run-in-Phase mit < 30 % Wundflächenreduktion	▪ Gangrän, Osteomyelitis oder Knochenfreilegung am Index-Ulkus ▪ aktiver Charcot-Fuß ▪ unkontrollierter Diabetes mellitus mit HbA_{1c} > 12 % ▪ Index-Ulkus mit schwerer Infektion, die eine Hospitalisierung oder einen sofortigen chirurgischen Eingriff nötig macht ▪ geplante Revaskularisation oder vaskuläre Operation in den letzten oder nachfolgenden 30 Tagen ▪ Amputation im Bereich des Index-Ulkus in den letzten 30 Tagen
Leslie 1988	▪ Alter: k. A. ▪ Diabetestyp: k. A. ▪ klar abgegrenzter DFU in kreisförmiger oder elliptischer Form am oder unterhalb des Knöchels ▪ Wundklassifikation: k. A. ▪ Wundfläche: k. A.	▪ akut notwendige Amputation ▪ sichtbare Knochenfreilegung oder nekrotisches Gewebe am Index-Ulkus ▪ Krepitation, schwere Ischämie, anhaltendes Fieber > 37,8 °C
ABI: Knöchel-Arm-Index; DFU: diabetischer Fußulkus; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; tcpO ₂ : transkutaner Sauerstoff Partialdruck; UTC: University of Texas Classification		

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehrsseitige Tabelle)

Studie (Quelle) Charakteristikum Kategorie	Intervention	Vergleich
▪ Frykberg 2020 (Publikation) ▪ IPD_1: IPD-Dokument_1 ▪ IPD_final: IPD-Dokument_final ▪ Statistikreport		
N	36	37 ^a
Alter [Jahre], MW (SD) ^{b,c,d}	64,6 (10,3)	61,9 (9,5)
Geschlecht [w / m], % ^{b,c,d}	11 / 89	16 / 84
Diabetes Typ 2, n (%) ^{b,c,d}	32 (89)	33 (89)
BMI (kg/m ²), MW (SD) ^d	30,8 (5,9)	31,2 (7,6)
Wundfläche (cm ²), MW (SD) ^d	3,0 (2,7)	3,2 (2,5)
Wundumfang (cm), MW (SD) ^e	6,2 (2,9)	6,9 (4,2)
Ulkusdauer (Tage), MW (SD) ^d	160,3 (96)	174,6 (94)
Wundklassifikation, n (%) ^{b,d}		
UTC Grad 1A	20 (56)	27 (73)
	<i>IPD_1: 25 (69)^f</i>	<i>IPD_1: 31 (84)^f</i>
	<i>IPD_final: 20 (56)^f</i>	<i>IPD_final: 27 (73)^f</i>
UTC Grad 1B ^c	1 (3)	2 (5)
UTC Grad 1C	1 (3)	2 (5)
	<i>IPD_1: 0 (0)</i>	<i>IPD_1: 1 (3)^f</i>
	<i>IPD_final: 1 (3)^f</i>	<i>IPD_final: 2 (5)^f</i>
UTC Grad 1D ^c	0 (0)	0 (0)
UTC Grad 2A	9 (25)	4 (11)
		<i>IPD_1: 3 (8)^f</i>
		<i>IPD_2: 4 (11)^f</i>
UTC Grad 2B ^c	1 (3)	0 (0)
UTC Grad 2C	4 (11)	2 (5)
	<i>IPD_1: 0 (0)</i>	<i>IPD_1: 0 (0)</i>
	<i>IPD_final: 4 (11)^f</i>	<i>IPD_final: 2 (5)^f</i>
UTC Grad 2D	0 (0)	0 (0)
neuropathischer Fuß, n (%) ^{b,e}	28 (78)	29 (78)
		<i>IPD_1: 31 (84)^f</i>
		<i>IPD_final: 31 (84)^f</i>
Charcot-Fuß-Deformierung, n (%) ^d	1 (3)	3 (8)
Lokalisation Ulkus, n (%) ^d		
Fußrücken	8 (22)	5 (14)
unterhalb Fußknöchel	1 (3)	4 (11)

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehrsseitige Tabelle)

Studie (Quelle) Charakteristikum Kategorie	Intervention	Vergleich
Lauffläche	18 (50)	22 (59)
Zeh	9 (25)	6 (16)
vorherige Amputation der unteren Extremität, n (%) ^d	17 (47)	8 (22)
Begleiterkrankungen, n (%) ^d		
Bluthochdruck	28 (78)	30 (81)
kardiovaskuläre Erkrankung	13 (36)	9 (24)
pAVK	10 (28)	4 (11)
Venenerkrankung	2 (6)	1 (3)
Nierenerkrankung	10 (28)	6 (16)
neurologische Erkrankung	28 (78)	31 (84)
peripheres Ödem	3 (8)	1 (3)
Hyperlipidämie	23 (64)	25 (68)
Raucher, n (%) ^{b,e}	13 (36)	10 (27)
		IPD_1: 11 (30) ^f
		IPD_final: 11 (30) ^f
Parameter arterielle Beinstrombahn, MW (SD)		
ABI ^e	1,07 (0,23)	1,00 (0,23)
systolischer Zehendruck, mmHg ^e	84,50 (30,55)	83,00 (32,75)
Labor-Werte, MW (SD)		
CRP, nmol/L ^e	65,7 (96,2)	140 (173)
Kreatinin, µmol/L ^e	113,2 (81,3)	105,2 (30,1)
HbA1c, % ^d	8,43 (1,75)	8,14 (1,49)
HbA1c, mmol/mol ^e	69 (19,1)	65 (16,3)
Studienabbruch, n (%) ^g	9 (25)	10 (27)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)
Leslie 1988		
Alter [Jahre], MW (SD)	52,8 (8,6)	46,2 (8,5)
Geschlecht [w / m], %	50 ^f / 50 ^f	38 ^f / 63 ^f
Diabetes mellitus Typ 2, n (%)	12 (100)	k. A. ⁱ
Diabetesdauer (Jahre), MW (SD)	11,4 (7,6)	13,2 (8)
Ulkusdauer (Wochen), MW (SD)	6,4 (6,2)	6,2 (7,8)
vorherige Amputation, n	7	5
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehrsseitige Tabelle)

Studie (Quelle) Charakteristikum Kategorie	Intervention	Vergleich
<i>Kursiv:</i> Frykberg 2020: Sofern sich bei mindestens einem der Dokumente Abweichungen zur Publikation gezeigt haben, sind diese dargestellt. Zur Information, welche konkreten Angaben aus den IPD-Dokumenten und dem Statistikreport für einen Abgleich herangezogen wurden, siehe Tabelle 15. a. Die publizierten Studiendokumente und die beiden IPD-Dokumente beziehen sich auf die gleiche Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten, allerdings findet sich in den IPD-Dokumenten jeweils im Tabellenblatt Deviations eine Zeile mit Eintragungen zu einer zusätzlichen Person in der Kontrollgruppe, sodass dort die Kontrollgruppe 38 Personen umfasst. b. Für diese Variable wurden die in Frykberg 2020 publizierten Angaben mit den Angaben aus beiden IPD-Dokumenten abgeglichen. c. Die Prüfung der IPD-Dokumente ergab keine Abweichung zu den Angaben in der Publikation. d. Für diese Variable wurden die in Frykberg 2020 publizierten Angaben mit den Angaben aus dem Statistikreport abgeglichen. Die Angaben stimmten überein. e. Diese Variable ist im Statistikreport nicht oder mit anderer Einheit berücksichtigt, sodass ein Abgleich mit den publizierten Angaben nicht möglich war f. eigene Berechnung g. Umfasst neben dem Anteil freiwilliger Studienabbrüche (withdrawals) bzw. Teilnehmender, die im weiteren Studienverlauf nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost to Follow-up) auch Todesfälle und Patientinnen und Patienten mit Amputationen. h. Im Statistikreport findet sich keine Übersicht der Studienabbrecher. Ein Abgleich mit den publizierten Angaben war daher nicht möglich. i. 4 Patientinnen und Patienten waren von einem insulinabhängigen Diabetes mellitus betroffen. Die übrigen 12 Patientinnen und Patienten waren von einem nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus und somit von einem Diabetes mellitus Typ 2 betroffen. ABI: Arm-Knöchel Index; BMI: Body-Mass-Index; CRP: C-reaktives Protein; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; SD: Standardabweichung; UTC: University of Texas Classification; w: weiblich		

A3.3.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
Frykberg 2020 ^a	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	hoch
Leslie 1988	ja	ja	nein	nein	unklar ^c	ja	hoch
a. basierend auf den folgenden Studiendokumenten sowie den Hinweisen des Herstellers aus der Anhörung zum Vorbericht: Publikation Frykberg 2020, Studienprotokoll und SAP b. Bei fast allen relevanten Endpunkten zeigten sich unzureichend begründete Unterschiede zwischen der laut Studienprotokoll bzw. SAP geplanten Auswertungsmethodik und der gemäß Publikation letztlich durchgeführten Analysen. c. Es war kein Studienprotokoll oder Studienregistereintrag verfügbar und es fehlten Angaben in der Publikation zur Fallzahlplanung, sowie zur Planung der Endpunktauswahl, -operationalisierung und der geplanten statistischen Auswertung. SAP: statistischer Analyseplan							

A3.4 Patientenrelevante Endpunkte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

A3.4.1 Gesamtmortalität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 22: Ergebnisse – Mortalität

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	OR	[95 %-KI]	p-Wert		
	n	%	n	%					
Publikation Frykberg 2020									
52 Wochen nach Randomisierung ^a									
	36	2	5,6 ^b	37	2	5,4 ^b	1,03 ^b	[0,14; 7,73] ^c	> 0,999 ^d
Leslie 1988									
15 Tage nach Randomisierung									
	12	0	0	16	1	6,3 ^b	0,41 ^b	[0,02; 11,05] ^c	0,561 ^d
Zur Information, welche konkreten Angaben in den IPD-Dokumenten und im Statistikreport für einen Abgleich herangezogen wurden, siehe Tabelle 15.									
a. Es zeigten sich keine Abweichungen zwischen der Publikation, IPD-Dokument_final und dem Statistikreport.									
b. eigene Berechnung									
c. eigene Berechnung, asymptotisch									
d. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [69])									
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio									

A3.4.2 Vollständiger Wundverschluss

Ergebnisse zum vollständigen Wundverschluss

Tabelle 23: Ergebnisse – vollständiger Wundverschluss (Frykberg 2020)

Zeitpunkt	lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung			Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung			lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung vs. Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung		
Frykberg 2020 (Publikation)									
IPD_1: IPD- Dokument_1									
IPD_final: IPD- Dokument_final	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis				
Statistikreport		n	%		n	%	OR	[KI]	p-Wert
12 Wochen nach Randomisierung ^a									
Publikation Frykberg 2020	36	15	41,7	37	5	13,5	4,57	[1,19; 17,57] ^b	0,010
52 Wochen nach Randomisierung ^a									
Publikation Frykberg 2020	36 ^c	20	55,6	37 ^c	10	27,0	3,38 ^d	[1,27; 8,98] ^e	0,014 ^f
IPD_1		20	55,6 ^d		12	32,4 ^d	2,60 ^d	[1,01; 6,75] ^e	0,053 ^f
IPD_final		20	55,6 ^d		10	27,0 ^d	–	–	–
Statistikreport (Tabelle 2)		20	55,6 ^d		10	27,0 ^d	–	–	–
Zur Information, welche konkreten Angaben in den IPD-Dokumenten und im Statistikreport für einen Abgleich herangezogen wurden, siehe Tabelle 15.									
a. Sofern sich bei mindestens einem der studienbezogenen Dokumente Abweichungen zur Publikation gezeigt haben, sind diese dargestellt.									
b. 97,8 %-KI									
c. In die Auswertung flossen alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, wobei zu diesem Zeitpunkt jeweils nur noch 27 Patientinnen und Patienten pro Gruppe verfügbar waren, d. h. 9 bzw. 10 Personen vermutlich als Nicht-Responder ersetzt wurden.									
d. eigene Berechnung									
e. eigene Berechnung, asymptotisch, 95 %-KI									
f. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [69])									
IPD: Individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio									

A3.4.3 Wundrezidive

Die entsprechenden Ergebnisse waren nicht verwertbar.

A3.4.4 Schmerz

Daten zum Endpunkt Schmerz lagen im Statistikreport für den Zeitpunkt 12 Wochen sowie in den IPD-Dokumenten vor. Auf eine Darstellung der im Statistikreport berichteten Ergebnisse

wurde im vorliegenden Abschlussbericht verzichtet, da die vorliegenden Daten der Studie Frykberg 2020 in ihrer Gesamtheit nicht verwertbar waren. (vgl. Abschnitt 4.6.4).

A3.4.5 Amputationen

Ergebnisse zu Amputationen der Index-Extremität

Tabelle 24: Ergebnisse – Amputationen (Frykberg 2020)

Zeitpunkt Frykberg 2020 (Publikation) IPD_1: IPD- Dokument_1 IPD_final: IPD- Dokument_final Statistikreport	Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung		Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung		Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung vs. Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	OR	[95 %-KI]	p-Wert		
	n	%	n	%					
52 Wochen nach Randomisierung ^a									
Publikation	36	2	5,6	37	3	8,0	0,67 ^b	[0,10; 4,25] ^c	0,766 ^d
IPD_1 ^e		3	8,3 ^b		2	5,4 ^b	–	–	–
IPD_1 ^f		3	8,3 ^b		3	8,1 ^b	–	–	–
IPD_final ^e		3	8,3 ^b		2	5,4 ^b	–	–	–
IPD_final ^f		3	8,3 ^b		3	8,1 ^b	–	–	–
Statistikreport (Tabelle 16; „Serious Adverse Events“ Spalte: „Amplx“)		2	5,6 ^b		3	8,1 ^b	–	–	–
Zur Information, welche konkreten Angaben in den IPD-Dokumenten und im Statistikreport für einen Abgleich herangezogen wurden, siehe Tabelle 15.									
a. Sofern sich bei mindestens einem der Dokumente Abweichungen zur Publikation gezeigt haben, sind diese dargestellt. b. eigene Berechnung c. eigene Berechnung, asymptotisch, 95 %-KI d. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [69]) e. Spaltenbezeichnung „Intra Study Index Amputation“ f. Spaltenbezeichnung „Amplx“ IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio									

A3.4.6 Ergebnisse zu Hospitalisierung

Dieser Endpunkt wurde in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

A3.4.7 Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Daten zum Endpunkt Gesundheitszustand lagen allein in Form des IPD-Dokuments vor. Auf eine eigene statistische Auswertung dieser Daten wurde verzichtet.

A3.4.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Tabelle 25: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie (Quelle) Zeitpunkt Instrument	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte zu Woche 12		Änderung zu Woche 12		Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung vs. Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD	[95 %-KI]	p-Wert
Frykberg 2020 (Publikation und Statistikreport ^b)										
12 Wochen nach Randomisierung										
CWIS Skala well being improvement ^c										
Intervention	26	54,5	21,1	64,9	19,9	9,1	13,9	9,20 ^d	[0,77; 17,63] ^d	0,033 ^d
Kontrolle	29	54,4	23,7	58,3	23,2	-0,1	16,9			
								Hedges' g: [95 %-KI]: 0,58 [0,04; 1,12] ^e		
CWIS Skala social-life improvement ^c										
Intervention	27	68,2	23,2	76,1	25,2	7,9	16,9	3,80 ^d	[-4,10; 11,70] ^d	0,339 ^d
Kontrolle	29	69,5	21,6	76,2	20,7	4,1	12,4			
CWIS Skala physical symptom improvement ^c										
Intervention	26	73,0	23,2	64,9	19,9	12,1	23,2	7,50 ^d	[-2,17; 17,17] ^d	0,126 ^d
Kontrolle	30	66,4	23,6	58,3	23,2	4,6	11,8			
Auf eine Prüfung der beiden IPD-Dokumente hinsichtlich möglicher Abweichungen gegenüber den Ergebnissen der Publikation wurde verzichtet.										
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden.										
b. Es zeigten sich keine Abweichungen zwischen der Publikation und dem Statistikreport.										
c. Wertebereich 0 bis 100. Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.										
d. Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test)										
e. eigene Berechnung										
CWIS: Cardiff Wound Impact Schedule; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung										

A3.4.9 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 26: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse (Frykberg 2020)

Kategorie (Zeitpunkt) IPD_1: IPD- Dokument_1 IPD_final: IPD- Dokument_final Statistikreport	Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung			Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung			Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung vs. Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung		
	N	n	%	N	n	%	OR	[95 %-KI]	p-Wert
SUE bis 52 Wochen nach Randomisierung^a									
IPD_1	36	9	25,0 ^c	37	8	21,6 ^c		–	
IPD_final		9	25,0 ^c		8	21,6 ^c		–	
Statistikreport: Tabelle 14; „Serious Adverse Events“		8	22,2 ^c		8	21,6 ^c		–	
Statistikreport: Tabelle 16; „Serious Adverse Events“		9	25,0 ^c		8	21,6 ^c		–	
UE bis 52 Wochen nach Randomisierung (ergänzende Darstellung)^{a, b}									
IPD_1	36	8	22,2 ^c	37	8	21,6 ^c		–	
IPD_final		8	22,2 ^c		8	21,6 ^c		–	
Statistikreport Tabelle 14; „Adverse events“		8	22,2 ^c		8	21,6 ^c		–	
Zur Information, welche konkreten Angaben in den IPD-Dokumenten und im Statistikreport für einen Abgleich herangezogen wurden, siehe Tabelle 15.									
a. In der Publikation Frykberg 2020 sind keine Angaben zur Anzahl von Personen mit Ereignis berichtet. b. Die berichteten UEs enthalten keine SUEs. c. eigene Berechnung IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis									

A3.4.10 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.4.11 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A4 Kommentare

A4.1 Nichtberücksichtigung von Ergebnissen zu normobar arbeitenden Modalitäten der TOT für die bewertungsrelevante Methode

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht wurde mehrfach eine Übertragbarkeit von Ergebnissen zur TOT auf die bewertungsgegenständliche Methode angeregt und dabei auf diverse Leitlinienempfehlungen und Ergebnisse von SÜs zur TOT verwiesen. In den hierfür von den Stellungnehmenden zitierten SÜs (Carter 2023 [32] und Thanigaimani 2021 [70]) wurden, neben der RCT Frykberg 2020 für die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie, weitere Studien zur CDO eingeschlossen und ein Gesamtfazit für die TOT gezogen. Auch die in den Stellungnahmen zitierten Leitlinien (WHS Guideline, NICE 2025, ADA 2026, ECRI 2025) sprechen keine separate Empfehlung für die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie aus (siehe dazu auch A4.2 und A4.3).

Maßgeblich für die Festlegung der bewertungsrelevanten Methode durch den G-BA für die vorliegende Nutzenbewertung (vgl. dazu den Beschluss zur Beauftragung [71] und Tragende Gründe zur Einleitung eines Bewertungsverfahrens [72]) war unter anderem die Eigenschaft „hyperbar“, die sie von solchen Modalitäten der TOT abgrenzt, die ohne relevanten Überdruck arbeiten (wie bspw. die CDO). Entsprechend wurden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Studien zur lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie eingeschlossen. Inwiefern für Modalitäten der TOT, die normobar arbeiten, Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen, wurde damit in der vorliegenden Bewertung nicht betrachtet. Dies gilt gleichermaßen für die Nutzenbewertung wie für die Potenzialbewertung.

A4.2 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Keine der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten 9 systematischen Übersichten [32,70,73-79] bildet die Fragestellung der vorliegenden Bewertung vollumfänglich ab. In den Arbeiten wurden die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie und die CDO jeweils gemeinsam untersucht.

Im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht wurde insbesondere auf die beiden SÜs Carter 2023 [32] und Thanigaimani 2021 [70] Bezug genommen: In Carter 2023 wurden neben Frykberg 2020 3 RCTs zur CDO eingeschlossen (Driver 2017 [80], Niederauer 2018 [81], und Serena 2021 [82]). Das Fazit der SÜ nach metaanalytischer Zusammenfassung der 4 Studien ist, dass die Daten den Einsatz der TOT für die Behandlung von DFU der Wagner Klassen 1 oder 2 ohne Infektion und Ischämie unterstützen.

In Thanigaimani 2021 wurden neben Frykberg 2020 5 RCTs zur CDO eingeschlossen (Driver 2013 [83]; Driver 2017 [80]; Yu 2016 [84]; Niederauer 2017 [85]; Niederauer 2018 [81]). Hier wurden die Ergebnisse der insgesamt 6 RCTs ebenfalls metaanalytisch zusammengefasst und

es wurde geschlussfolgert, dass die TOT die Wahrscheinlichkeit für die Heilung eines DFU erhöht. Ein Behandlungseffekt hinsichtlich des Endpunkts Amputation sei dagegen unklar.

Bis auf die SÜ Chen 2024, die auch die in der vorliegenden Bewertung eingeschlossene RCT Leslie 1988 zitiert, gilt für die beiden oben genannten SÜs Carter 2023 und Thanigaimani 2021 und ebenso für die übrigen 6 gesichteten SÜs, dass Frykberg 2020 in den jeweiligen Studienpools die einzige RCT zur lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie darstellt und in den übrigen eingeschlossenen RCTs eine andere als die bewertungsgegenständliche Methode untersucht wird.

A4.3 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Das NICE berichtet in seinem Surveillance Report der Leitlinie NICE Guideline (NG 19) zu Prävention und Management von DFU 2025 [86] die Entscheidung, künftig die TOT als adjuvante Therapie für Personen mit DFU zu berücksichtigen, und zwar zusätzlich zur Standardwundversorgung und sofern die Wundheilung nicht fortschreitet [86]. Neben den Studien Frykberg 2020 und Yellin 2022 [34] wurden außerdem 2 auch in der Anhörung zum Vorbericht benannte SÜs (Carter 2023 [32] und Thanigaimani 2021) sowie die Kosteneffektivität der TOT (Kerr 2026 [87]) für die Aktualisierung der Leitlinienempfehlung berücksichtigt. Beide SÜs haben ausschließlich RCTs eingeschlossen – die einzige RCT zur lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie war jeweils Frykberg 2020 – während in den anderen eingeschlossenen RCTs jeweils die CDO untersucht wurde (zur Relevanz von Ergebnissen der CDO für die gegenständliche Bewertung siehe auch Abschnitt A4.1). In Kerr 2026, einer gesundheitsökonomischen Modellanalyse, wurde anhand von Studiendaten aus der RCT Frykberg 2020 sowie Kostenschätzungen simuliert, ob die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie zur Behandlung von DFU wirtschaftlich sinnvoll ist. Da in Kerr 2026 keine patientenrelevanten Endpunkte untersucht wurden und die beiden SÜs keine Aussage zur bewertungsgegenständlichen Methode erlauben, kann die NICE Guideline keine für die Fragestellung des vorliegenden Berichts zusätzlich relevanten Erkenntnisse liefern. Eine separate Empfehlung für die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie wird in dieser Leitlinie nicht gegeben.

Auch die im Folgenden beschriebenen Leitlinien sprechen keine separate Empfehlung für die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie aus. Für die jeweiligen Empfehlungen wurden SÜs und Primärstudien berücksichtigt, in denen, abgesehen von Frykberg 2020 und Leslie 1988, ausschließlich die nicht zur gegenständlichen Methode gehörende CDO untersucht wurde:

Das Emergency Care Research Institute (ECRI) [88] bewertete die TOT bei Patientinnen und Patienten mit DFU auf Basis von 3 SÜs (Chen 2024 [73], OuYang 2024 [89], Sun 2022 [78]) und 2 weiteren RCTs (Pasek 2023 [90], Al-Jalodi 2022 [91]). Das ECRI stufte die TOT zusätzlich zur Standardwundversorgung im Vergleich zur alleinigen Standardversorgung auf Basis der Ergebnisse zu den Endpunkten vollständiger Wundverschluss, Zeit bis zur vollständigen

Wundheilung, Wundflächenreduktion und Amputationen als insgesamt vorteilhaft („favorable“) ein.

Laut der Leitlinie zur Wundbehandlung der IWGDF [92] kann der Einsatz der TOT als Zusatztherapie zur Standardversorgung für die Wundheilung bei Menschen mit DFU erwogen werden, wenn die Standardversorgung allein versagt hat und Ressourcen zur Unterstützung dieser Maßnahme vorhanden sind. Diese Empfehlung basierte auf 3 RCTs (Frykberg 2020, Niederauer 2018 [81] und Driver 2017 [80]) und weiteren 7 Non-RCTs.

Gemäß der Leitlinie Wound Healing Society (WHS) Guideline [93] aus dem Jahr 2023 zeige sich, dass die TOT die Heilungsrate erhöht und die Heilungsdauer bei Patientinnen und Patienten mit DFU verkürzt. Die Empfehlung basierte auf 3 RCTs (Frykberg 2020, Niederauer 2017 [85] und 2018 [81] und Driver 2017 [80]) sowie 2 SÜs (Carter 2023 [32] und Connahagen 2021 [94]).

Laut den Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) [95] aus dem Jahr 2026 soll bei chronischen DFU, die sich mit der Standardversorgung („optimal standard care“) allein nicht heilen lassen, eine begleitende Behandlung mit der TOT in Betracht gezogen werden. Diese Empfehlung stützte sich auf 3 RCTs (Frykberg 2020, Niederauer 2018 [81], Serena 2021 [82]), 3 SÜs (Carter 2023 [32], Sethi 2022 [77], Sun 2022 [78]) und ein narratives Review (Frykberg 2021 [20]).

In der S3-Leitlinie der Lokaltherapie schwerheilender und / oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz [16] geben die Autorinnen und Autoren an, dass für den Vergleich CDO vs. keine CDO bei Personen mit DFU anhand der vorliegenden Studien (Driver 2017, Niederauer 2018, Serena 2021) keine Aussagen zum Schaden oder Nutzen der TOT getroffen werden können. Die Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie wird in der Leitlinienempfehlung nicht berücksichtigt.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Bewertung mit Empfehlungen der aufgeführten Leitlinien nicht möglich ist, da sich die Empfehlungen jeweils auf die TOT insgesamt oder im Fall der S3-Leitlinie auf die CDO beziehen.

A4.4 Relevante Aspekte für Betroffene

Um für diese Nutzenbewertung insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu diskutieren, fand zu Beginn des Projekts ein Austausch mit 2 Betroffenen statt, die bereits seit längerer Zeit von einem DFU betroffen sind. Beide Betroffenen machten deutlich, dass insbesondere die eigene Mobilität durch das tägliche Tragen von Orthesen zur Druckentlastung erheblich eingeschränkt ist. Laut den Betroffenen sind alltägliche Aktivitäten teilweise nur noch mit großer Mühe möglich.

Die von den Betroffenen hervorgehobene Bedeutung der Mobilität spiegelt sich im Endpunkt vollständiger Wundverschluss wider, da nach Abheilung eines DFU im Rahmen der Sekundärprävention die Schuh- und Einlagenversorgung gemäß der Risikoklassen indiziert ist, was den Betroffenen wieder eine möglichst uneingeschränkte Mobilität ermöglichen soll [96,97].

A4.5 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft.

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 27 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“.

Zusätzliche Aspekte aus der wissenschaftlichen Erörterung zu Argumenten aus schriftlichen Stellungnahmen werden an den jeweils passenden Stellen gewürdigt. In der wissenschaftlichen Erörterung wurden insbesondere der Stellenwert der vom Hersteller AOTI übermittelten Studiendokumente zur Studie Frykberg 2020 erörtert sowie die Beschaffenheit und Funktion der Wundverbände, die Funktion des Sham-Geräts und die im Vorbericht getroffene Einschätzung zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial. Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
AOTI Inc. (Hr. Griffiths)		
1) Vorbericht: 4.3 (S. 9); Tab. 18 (S. 59)	<u>1. Anmerkung</u> Nach Durchsicht Ihres Vorberichts in der vergangenen Woche führte der Studiensponsor (AOTI) eine detaillierte Analyse der Excel-Arbeitsmappe mit dem Datensatz durch, die dem IQWiG zuvor als Antwort auf dessen Fragen zu den sekundären Endpunkten „Cardiff Wound Impact Schedule“ (CWIS) und „Visual Analogue Scale“ (VAS) zur Verfügung gestellt worden war. Dies umfasste das Abrufen der archivierten digitalen Master-Dateien sowie der Papierausdrucke, die vollständig mit den Quellunterlagen abgeglichen worden waren.	Dieser Punkt wurde in der Erörterung diskutiert (TOP 3). Konsequenz für den Bericht: Es ergaben sich Änderungen im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht (siehe Abschnitt A1.2). Aufgrund der Erklärung des Herstellers, dass es sich bei dem im Rahmen des Vorberichts vorgelegten IPD-Dokument um eine „nicht finalisierte Arbeitsversion“ gehandelt habe, die dem IQWiG irrtümlich vorgelegt worden sei sowie der vom Hersteller vorgeschlagene Änderung, die „neu vorgelegten, korrekten Daten“ zu berücksichtigen, erübrigt sich eine Auseinandersetzung mit Argumenten, die sich

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Wir sind zu dem Schluss gekommen, dass es sich bei der zuvor bereitgestellten Datei um eine frühere Version handelte, die noch nicht die erforderlichen Anpassungen zur Verifizierung enthielt. Wir glauben, dass dies die von Ihnen festgestellten Abweichungen im Vergleich zur veröffentlichten Arbeit erklärt. Die dem IQWiG zuvor übermittelte Datei war eine nicht finalisierte Arbeitsversion, die den Stand vor Abschluss der quelledatengestützten Verifikation widerspiegelt. Im Rahmen der zeitkritischen Beantwortung der IQWiG-Anfragen wurde irrtümlich auf eine lokale Arbeitskopie zurückgegriffen anstatt auf die im gesicherten Archivdatenspeicher hinterlegte verifizierte Masterdatei. Dies ist ein klar identifizierter und vollständig erklärbarer Prozessfehler, der keine Konsequenzen für die inhaltliche Richtigkeit der publizierten Studienergebnisse hat. Wir legen nunmehr vor: (1) die quellenverifizierte Excel-Masterdatei, (2) datumgestempelte Archivausdrucke dieser Masterdatei sowie (3) den abschließenden Statistikerbericht (Version 2.4, 21. Mai 2019, Dr. Peter J. Franks), der vollständig mit der Publikation übereinstimmt. Alle drei Unterlagen belegen konsistent, dass der Enddatensatz der Studie korrekt ist und mit den publizierten Ergebnissen übereinstimmt. Wir haben die korrekte Excel-Masterdatei beigelegt, zusammen mit gescannten Kopien der datumgestempelten, archivierten Papiausdrucke dieser Arbeitsmappe sowie dem abschließenden Bericht des unabhängigen Statistikers, der korrekt mit der Veröffentlichung übereinstimmt. All dies bestätigt, dass es sich hierbei um die endgültigen, anhand der Quellunterlagen verifizierten Dateien handelt. Eine unabhängige Rekonstruktion der Closure-Daten aus der quellenverifizierten Excel-Masterdatei liefert folgende Ergebnisse: Arm A (Sham): 13,5 % Wundverschluss nach 12 Wochen (5/37), 27,0 % nach 52 Wochen (10/37). Arm B (TWO2): 41,7 % nach 12 Wochen (15/36), 55,6 % nach 52 Wochen	auf das im Rahmen des Vorberichts vorgelegte IPD-Dokument beziehen.

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	(20/36). Diese rekonstruierten Werte stimmen exakt mit den publizierten Ergebnissen überein. Dies belegt unabhängig von der diskutierten Versionshistorie der CWIS/VAS-Datei, dass der Enddatensatz mit der Publikation konsistent ist. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Berücksichtigung der neu vorgelegten, korrekten Daten und vollständige Neubewertung unter Ansatz der korrekten Daten.	
2) Vorbericht: 4.3 (S. 9); Tab. 18 (S. 59)	<u>2. Anmerkung</u> Beachten Sie unsere Antwort zu 1. Die korrekte Datendatei und der daraus resultierende Abschlussbericht des Statistikers sind diejenigen, die von den Autoren für die Veröffentlichung verwendet wurden, und diese Datenpunkte sind korrekt abgeglichen. Unabhängig davon betrifft der Unterschied von 6 Prozentpunkten bei n=36 – selbst unter Einbeziehung dieses Fehlers – mathematisch gesehen nur einen einzigen Patienten; dies wäre eine klinisch irrelevante Größenordnung. Neuropathische Fußbeschwerden traten in beiden Gruppen gleich häufig auf; diese Diskrepanz ist daher nicht richtungsabhängig und weist keine systematische Verzerrung zugunsten einer Gruppe auf. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Berücksichtigung der neu vorgelegten, korrekten Daten und vollständige Neubewertung unter Ansatz der korrekten Daten.	siehe Index 1)
3) Vorbericht: 4.3 (S. 9); Tab. 18 (S. 59)	<u>3. Anmerkung</u> Beachten Sie unsere Antwort zu 1. Die korrekte Datendatei und der daraus resultierende Abschlussbericht des Statistikers sind diejenigen, die von den Autoren für die Veröffentlichung verwendet wurden, und diese Datenpunkte sind korrekt zugeordnet. In der TWO2-Behandlungsgruppe gibt es mehr Raucher als in der Scheinbehandlungsgruppe, wenn auch nicht statistisch signifikant. I <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Berücksichtigung der neu vorgelegten, korrekten Daten und vollständige	siehe Index 1)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Neubewertung unter Ansatz der korrekten Daten.	
4) Vorbericht: 4.2 (S. 6-7); 4.6.2 (S. 12-13); Tab. 21 (S. 64); Kernaussage (S. v)	<u>4. Anmerkung</u> Siehe Antwort zu 1. Der primäre Endpunkt der Studie ist der vollständige Wundverschluss nach 12 Wochen, nicht nach 52 Wochen; Letzteres war, wie in der Studienveröffentlichung und im Protokoll dargelegt, ein sekundärer Endpunkt. Sowohl der Endpunkt der vollständigen Heilung nach 12 Wochen als auch der nach 52 Wochen zeigten statistisch signifikante Ergebnisse, selbst unter der in der Studie angewandten strengen ITT-Analyse. Selbst wenn Sie diesen Wert auf der Grundlage der bereitgestellten, jedoch fehlerhaften IPD-Daten berechnet haben, ergibt sich für den 52-Wochen-Endpunkt ein p-Wert von $p = 0,048$ (Chi-Quadrat: 3,908; $df = 1$) und nicht $p = 0,053$, was bedeutet, dass das Ergebnis statistisch signifikant bliebe. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Berücksichtigung der neu vorgelegten, korrekten Daten und vollständige Neubewertung unter Ansatz der korrekten Daten.	siehe Index 1)
5) Vorbericht: 4.6.5 (S. 13-14); A3.4.5 (S. 65); Tab. 22 (S. 65) Vorbericht: 4.6.5 (S. 13-14); A3.4.5 (S. 65); Tab. 22 (S. 65)	<u>5. Anmerkung</u> Beachten Sie unsere Antwort zu 1. Die korrekte Datendatei und der daraus resultierende Abschlussbericht des Statistikers sind diejenigen, die von den Autoren für die Veröffentlichung verwendet wurden, und diese Datenpunkte sind korrekt abgeglichen. Amputationen waren ein sekundärer Endpunkt mit insgesamt 5 Ereignissen. Bei $n=5$ Amputationseignissen insgesamt bewirkt die Zuweisung einer einzigen Beobachtung zu einem anderen Arm eine Änderung des Gruppenanteils um den Faktor $1/36 \approx 2,8$ Prozentpunkte. Dies ist ein statistisches Artefakt kleiner Fallzahlen, keine inhaltlich relevante Diskrepanz. In keiner der beiden Konfigurationen (veröffentlichte Daten oder IQWiG-Neuberechnung) ergibt sich ein signifikanter Gruppenunterschied oder ein Sicherheitssignal. Das heißt, selbst wenn Sie die Verteilung auf der Grundlage der bereitgestellten, fehlerhaften IPD-Daten	siehe Index 1)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	zugrunde legen würden, würde bei einer derart kleinen Stichprobengröße jede Abweichung bei einzelnen Patienten unverhältnismäßig stark gewichtet werden und wäre dennoch statistisch nicht signifikant oder würde das klinische Sicherheitsprofil in keinem der beiden Szenarien verändern. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Berücksichtigung der neu vorgelegten, korrekten Daten und vollständige Neubewertung unter Ansatz der korrekten Daten.	
6) Vorbericht: 4.6.5 (S. 14); Tab. 22 (S. 65)	<u>6. Anmerkung</u> Beachten Sie unsere Antwort zu 1. Die korrekte Datendatei und der daraus resultierende Abschlussbericht des Statistikers sind diejenigen, die von den Autoren für die Veröffentlichung verwendet wurden, und diese Datenpunkte sind korrekt abgeglichen. Vorangegangene Amputationen wurden ebenfalls als Teil der Ausgangsbasis dokumentiert, zusätzlich zu den während der Studie festgestellten, da frühere Amputationen in anderen Studien als Indikator für eine höhere Wahrscheinlichkeit schlechterer Ergebnisse erwiesen haben. Klinisch ändert sich das Sicherheitsprofil in keiner Konfiguration. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Berücksichtigung der neu vorgelegten, korrekten Daten und vollständige Neubewertung unter Ansatz der korrekten Daten.	siehe Index 1)
7) Vorbericht: 4.6.9 (S. 15); A3.4.9 (S. 67); Tab. 24 (S. 67)	<u>7. Anmerkung</u> Beachten Sie unsere Antwort zu A1. Die korrekte Datendatei und der daraus resultierende Abschlussbericht des Statistikers sind diejenigen, die von den Autoren für die Veröffentlichung verwendet wurden, und diese Datenpunkte sind korrekt abgeglichen. Der Eintrag im Studienregister (Version 4) enthielt vorläufige Daten; der Status der endgültigen Analyse spiegelt sich in der Veröffentlichung und den IPD wider. Aktualisierungen zwischen den Registerversionen sind verfahrenstechnisch üblich. In beiden Quellen (IPD und Registereintrag) ist kein statistisch signifikanter	siehe Index 1)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Gruppenunterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) erkennbar. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Berücksichtigung der neu vorgelegten, korrekten Daten und vollständige Neubewertung unter Ansatz der korrekten Daten.	
8) Vorbericht: 4.6.2 (S. 13); A3.2 (S. 46); Tab. 13 (S. 46)	<u>8. Anmerkung</u> Beachten Sie unsere Antwort zu A1. Die korrekte Datendatei und der daraus resultierende Abschlussbericht des Statistikers sind diejenigen, die von den Autoren für die Veröffentlichung verwendet wurden, und diese Datenpunkte sind korrekt abgeglichen – unter Verwendung der SAP-Software und unter korrekter Interpretation der einzelnen Feldcodes. Sowohl der Endpunkt „vollständige Heilung nach 12 Wochen“ als auch der Endpunkt „vollständige Heilung nach 52 Wochen“ zeigten statistisch signifikante Ergebnisse. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Berücksichtigung der neu vorgelegten, korrekten Daten und vollständige Neubewertung unter Ansatz der korrekten Daten.	siehe Index 1)
9) Vorbericht: Tab. 14 (S. 54-55); Tab. 18, Fn. a (S. 61) Vorbericht: Tab. 14 (S. 54-55); Tab. 18, Fn. a (S. 61)	<u>9. Anmerkung</u> Beachten Sie unsere Antwort zu 1. Die korrekte Datendatei und der daraus resultierende Abschlussbericht des Statistikers sind diejenigen, die von den Autoren für die Veröffentlichung verwendet wurden, und diese Datenpunkte sind korrekt abgeglichen. Der Eintrag im Arbeitsblatt „Deviations“ betrifft eine Abweichung vom Protokoll, bei der es sich um eine Person handelt, die nicht in die ITT-Analyse einbezogen wurde. Die randomisierte Studienpopulation umfasst 37 Patienten in der Kontrollgruppe und 36 im Behandlungsarm, wie in der Veröffentlichung angegeben. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Berücksichtigung der neu vorgelegten, korrekten Daten und vollständige Neubewertung unter Ansatz der korrekten Daten.	siehe Index 1)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
10) Vorbericht: 4.2 (S. 6-7); 4.7 (S. 17-18); 6 (S. 27); Kernaussage (S. v)	<u>10. Anmerkung</u> Die Anmerkungen 1-9 belegen: Die Inkonsistenzen, auf die das IQWiG die Nicht-Verwertbarkeitsentscheidung für Frykberg 2020 stützt, sind vollständig auf die Verwendung einer nicht finalisierten Arbeitsversion der IPD-Datei zurückzuführen. Mit Vorlage der quellenverifizierten Masterdatei und des unabhängigen Statistikerberichts entfällt die einzige sachliche Grundlage dieser Entscheidung. Dabei ist ausdrücklich festzuhalten: Bereits auf Basis des fehlerhaften IPD-Datensatzes war der primäre Endpunkt der Studie, vollständiger Wundverschluss nach 12 Wochen (41,7 % vs. 13,5 %; Pearson $\chi^2 = 7,27$, $p = 0,007$; OR 4,57), statistisch hochsignifikant. Ebenso blieb der sekundäre 52-Wochen-Endpunkt selbst mit dem fehlerhaften Datensatz bei $p = 0,048$ signifikant (was das IQWiG nicht anerkennt, aber was arithmetisch zutreffend ist). Mit dem korrekten Datensatz sind diese Ergebnisse konsistent mit der Publikation. Eine unabhängige Rekonstruktion der Closure-Daten aus der quellenverifizierten Excel-Masterdatei liefert folgende Ergebnisse: Arm A (Sham): 13,5 % Wundverschluss nach 12 Wochen (5/37), 27,0 % nach 52 Wochen (10/37). Arm B (TWO2): 41,7 % nach 12 Wochen (15/36), 55,6 % nach 52 Wochen (20/36). Diese rekonstruierten Werte stimmen exakt mit den publizierten Ergebnissen überein. Dies belegt unabhängig von der diskutierten Versionshistorie der CWIS/VAS-Datei, dass der Enddatensatz mit der Publikation konsistent ist. Die vollständige Ablehnung einer doppelblind randomisierten, placebokontrollierten, multinationalen, DMC-überwachten Studie, die in der Fachzeitschrift mit dem höchsten Impact-Faktor im Bereich Diabetes veröffentlicht und in mindestens zwei unabhängigen systematischen Übersichtsarbeiten mit perfektem Bias-Risk-Score bewertet wurde, auf der Grundlage eines identifizierten und erklärten Übermittlungsfehlers in einem Sekundärdokument ist methodisch nicht haltbar.	Die hier zitierten Quellen Lohr 2026 und Kerr 2025 wurden geprüft. Bei Lohr 2026 handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie ohne Vergleichsgruppe, sodass diese Studie nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht und daher schon aus diesem Grund unberücksichtigt blieb. Bei Kerr 2025 handelt es sich um eine Studie zur Kosteneffektivität der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie ohne Auswertung patientenrelevanter Endpunkte. Darüber hinaus ist eine gesundheitsökonomische Bewertung bzw. Berücksichtigung von Kostenaspekten weder für die Nutzenbewertung noch für die Bewertung des Potenzials relevant. Die Studie Yellin 2022 ist in der vorliegenden Nutzenbewertung bereits berücksichtigt. Darüber hinaus siehe Index 1).

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Darüber hinaus belegen die retrospektiven Versorgungsstudien von Yellin 2022 (n=220) und Lohr 2026 (n=3.126), dass die in der RCT erzielten Heilungseffekte sich in der Versorgungsrealität über größere und stärker komorbide Patientenpopulationen replizieren lassen. Ergänzend liegt mit Kerr et al. 2025 (Journal of Diabetes and Its Complications, 39:109016) die erste publizierte gesundheitsökonomische Analyse der TWO2-Therapie vor, die TWO2 als dominante Intervention ausweist: kostensparend und QALY-steigernd gegenüber Standardversorgung, mit einer probabilistischen Kosteneffektivitätswahrscheinlichkeit von 81 % bei WTP £25.000/QALY auf Basis der Frykberg-2020-Daten. Sämtliche Voraussetzungen für eine positive Nutzenbewertung im Abschlussbericht sind nach Vorlage der korrekten Unterlagen erfüllt. Die korrekte Datendatei und der daraus resultierende Abschlussbericht des Statistikers sind diejenigen, die von den Autoren für die Veröffentlichung verwendet wurden, und diese Datenpunkte sind korrekt abgeglichen. Wir haben die Unstimmigkeiten, die in den fehlerhaft bereitgestellten IPD-Daten festgestellt wurden, nun durch die neuen, aus der Quelle verifizierten endgültigen IPD-Daten in Papierform und den Abschlussbericht des Statistikers behoben, die mit den Ergebnissen der Veröffentlichung übereinstimmen. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Berücksichtigung der neu vorgelegten, korrekten Daten und vollständige Neubewertung unter Ansatz der korrekten Daten.	
11) Vorbericht: 4.5 (S. 11); A3.3.2 (S. 62); Tab. 19 (S. 62)	<u>11. Anmerkung</u> Das gruppensequentielle Studiendesign sah vor, die Studie nach Erreichen der festgelegten Patientenzahl von 73 (anstelle der maximalen Teilnehmerzahl von 220) abubrechen, sofern sich eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen nachweisen lässt. Gemäß dem statistischen Plan wurde für die Behandlungsgruppe eine überwältigende Überlegenheit sowohl hinsichtlich des	siehe Index 1)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	primären Endpunkts der vollständigen Heilung nach 12 Wochen als auch hinsichtlich des sekundären Endpunkts der vollständigen Heilung nach 52 Wochen nachgewiesen. Die zusätzliche multivariable Analyse wurde auf Wunsch mehrerer fachkundiger Peer-Reviewer der Fachzeitschrift aufgenommen, die uns baten, den Einfluss anderer Kovariaten auf das Ergebnis dieser Studie zu untersuchen, obwohl der Randomisierungsprozess dies bereits weitgehend berücksichtigt haben sollte. Der Statistiker führte daher eine Reihe von Analysen durch, bei denen Kovariaten in das Modell einbezogen wurden, um den Einfluss jeder einzelnen auf das Ergebnis dieser Studie zu beobachten. Die detaillierte Analyse und die logistische Regression sind im beigefügten abschließenden statistischen Bericht enthalten. Der einzige Störfaktor, der einen wesentlichen Einfluss auf die Odds Ratio hatte, war der UTC-Grad, der zu einer noch höheren Odds Ratio zugunsten des Behandlungsarms führte, da mehr Geschwüre mit höherem Schweregrad (UTC-Grad) in den Behandlungsarm randomisiert wurden. Die Einbeziehung zusätzlicher Kovariaten zur Berücksichtigung potenzieller Ungleichgewichte bei den Ausgangswerten (UTC-Grad, vorherige Amputation) ist bei kleineren Stichprobengrößen methodisch angezeigt und entspricht der gängigen Praxis in der klinischen Forschung. Dies wurde dem IQWiG in vorherigem Schriftverkehr erläutert. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Berücksichtigung der neu vorgelegten, korrekten Daten und vollständige Neubewertung unter Ansatz der korrekten Daten.	
12) Vorbericht: 4.5 (S. 11); A3.3.2 (S. 62); Tab. 19 (S. 62)	<u>12. Anmerkung</u> Der unabhängige Statistiker entschied, welche statistischen Tests angemessen waren. Bei insgesamt 5 Ereignissen ist der Unterschied zwischen dem exakten Test nach Fisher und dem Chi-Quadrat-Test praktisch vernachlässigbar. Und in beiden Fällen ergibt sich ein nicht signifikanter Zusammenhang. Amputationen waren zudem nur ein	Dieser Punkt wurde in der Erörterung diskutiert (TOP 2). Ziel war es zu erörtern, welche Gründe es gegeben haben könnte, in vielen Fällen von der in den Studienunterlagen nicht begründeten prädefinierten Auswertungsmethodik abzuweichen. Der Hersteller erklärte, dass die Wahl der Auswertungsmethodik anhand der vorliegenden Daten getroffen wurde und, nach

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	sekundärer Endpunkt. Diese Abweichung hat keinerlei Einfluss auf die wesentliche Aussage der Studie. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die Einstufung als 'Verzerrung bei der Ergebnisberichterstattung' ist im Abschlussbericht zu revidieren. Die Abweichungen zwischen Protokoll und Veröffentlichung sind vollständig auf den GSD-bedingten vorzeitigen Studienabbruch zurückzuführen und betreffen ausschließlich sekundäre Endpunkte. Der primäre Endpunkt wurde protokollgerecht analysiert und berichtet.	Aussage des Herstellers, im Ermessensspielraum des auswertenden Statistikers lag (vgl. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung). Es ergibt sich diesbezüglich keine Änderung der bisherigen Einschätzung eines endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials der Studie Frykberg 2020.
13) Vorbericht: 4.6.4 (S. 13); A3.4.4 (S. 64) Vorbericht: 4.6.7 (S. 14); A3.4.7 (S. 65)	<u>13. Anmerkung</u> Aufgrund der strengen Wort- und Tabellenbeschränkungen der Zeitschrift konnten die Ergebnisse aller sekundären Endpunkte in der Veröffentlichung nicht vollständig dargestellt werden. Die Entscheidung darüber, welche Inhalte aufgenommen werden sollten, lag allein bei den Autoren der Studie und den Gutachtern der Zeitschrift. Die vollständigen Schmerzdaten (NRS) sind im abschließenden statistischen Bericht enthalten, der beigelegt ist. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die Begründung der Studienautoren (Wort- und Tabellenbeschränkungen der Fachzeitschrift; vollständige Daten im abschließenden Statistikerbericht enthalten) ist im Abschlussbericht als plausibel und akzeptabel zu bewerten. Der vollständige Statistikerbericht (Version 2.4, 21. Mai 2019) wurde dem IQWiG übermittelt. <u>14. Anmerkung</u> Die Begründung entspricht der unter 13: Nicht alle Ergebnisse aus dem statistischen Analysebericht konnten in die Veröffentlichung aufgenommen werden. Zudem verhinderte der vorzeitige Abbruch der Studie gemäß den vorab festgelegten Abbruchkriterien eine vollständige Analyse. Die Entscheidung darüber, welche Ergebnisse aufgenommen wurden, lag allein bei den Autoren der Studie und den Gutachtern der Fachzeitschrift. Der endgültige statistische Bericht ist beigelegt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>	Siehe Index 1)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Entsprechend Anmerkung 13. Die Daten sind im abschließenden Statistikerbericht vollständig enthalten. Die Entscheidung über die Aufnahme in die Veröffentlichung lag allein bei den Autoren und Gutachtern der Fachzeitschrift	
14) Vorbericht: 4.6.8 (S. 14-15); A3.4.8 (S. 66); Tab. 23 (S. 66)	<u>15. Anmerkung</u> Nach 12 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Intervention auf der CWIS-Skala „Verbesserung des Wohlbefindens“ ($p = 0,013$). Das Fehlen der Zeitpunkte nach 24 und 52 Wochen ist auf den vorzeitigen Abbruch gemäß den vorab festgelegten Abbruchkriterien zurückzuführen, wodurch eine vollständige Analyse verhindert wurde, sowie auf praktische Schwierigkeiten bei der Erfassung aller erforderlichen Informationen über einen langen Nachbeobachtungszeitraum hinweg. Die korrekte Excel-Masterdatei enthält vollständige CWIS-Datenpunkte zu Screening, Baseline, Woche 12, FU1 und FU2. Die BL-Wellbeing-Scores sind zwischen den Armen ausgeglichen ($A = 22,1$; $B = 21,9$ auf 0-49 Skala), was die Vergleichbarkeit der Ausgangslage belegt. Der statistisch signifikante Vorteil in der CWIS-Wohlbefindensskala nach 12 Wochen ($p=0,013$ zugunsten TWO2 im abschließenden Statistikerbericht) ist damit nicht auf eine unausgeglichene Ausgangslage zurückzuführen, sondern spiegelt einen echten Behandlungsunterschied wider. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Der statistisch signifikante Wohlbefindensvorteil der TWO2-Therapie nach 12 Wochen (CWIS, $p=0,013$) ist bei ausgeglichener Baseline (BL-Scores $A=22,1$ vs. $B=21,9$) als genuiner Behandlungseffekt einzustufen und im Abschlussbericht als patientenrelevanter Befund zu berücksichtigen. Das Fehlen der Messzeitpunkte 24 und 52 Wochen ist auf den vorzeitigen Studienabbruch gemäß GSD-Protokoll zurückzuführen.	Konsequenz für den Bericht: Berücksichtigung der nachträglich eingereichten Daten aus dem Stellungnahmeverfahren zur Bestimmung der standardisierten Mittelwertdifferenz im Rahmen der Relevanzbewertung der Effektschätzung (siehe Abschnitt 4.6.8 und Tabelle 25). Dieses Vorgehen entspricht der IQWiG-Methodik.
15)	<u>16. Anmerkung</u> Bei kleinen Stichprobengrößen und seltenen Ereignissen ist eine negative	Dieser Punkt wurde in der Erörterung diskutiert (TOP 2). Entgegen der Aussage, dass die Entscheidung für eine rein deskriptive

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Vorbericht: 4.5 (S. 11-12); A3.3.2 (S. 62); Tab. 19 (S. 62)	Binomialregression statistisch nicht robust. Die pragmatische Entscheidung des unabhängigen Statistikers und der Studienautoren zur deskriptiven Darstellung nach vorzeitiger Studienbeendigung ist methodisch vertretbar. Das Ergebnis (kein Gruppenunterschied bei SUEs) ist eindeutig und unverändert. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die Begründung des unabhängigen Statistikers für die Wahl einer deskriptiven Darstellung anstelle einer negativen Binomialregression bei kleiner Stichprobengröße und seltenen Ereignissen (insgesamt 20 SAEs bei 73 Patienten) ist im Abschlussbericht als methodisch vertretbar anzuerkennen. Das Ergebnis – kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – ist in beiden Analyseansätzen identisch. Die Forderung nach einem formal nicht robusten Regressionsverfahren würde zu methodisch weniger validen Ergebnissen führen, ohne den inhaltlichen Befund zu verändern	Beschreibung der SUEs getroffen worden sei, wurde gemäß den Angaben in der Publikation Frykberg 2020 ein Chi²-Test berechnet. Siehe auch Index 12)
16) Vorbericht: 4.5 (S. 11-12); A3.3.2 (S. 62); Tab. 19 (S. 62)	<u>17. Anmerkung</u> Die Abweichungen sind überwiegend auf den vorzeitigen Abbruch der Studie gemäß den vorab festgelegten Abbruchkriterien zurückzuführen und betreffen lediglich einige sekundäre Endpunkte. Für den primären Endpunkt (vollständiger Wundverschluss nach 12 Wochen) wurde die geplante Methodik eingehalten. Das gruppensequentielle Design mit einem unabhängigen Datenüberwachungsgremium (DMC) ist ein anerkanntes Qualitätssicherungsverfahren. Die Studie wurde von führenden DFU-Experten aus ganz Europa und den USA entwickelt und durchgeführt und in der Fachzeitschrift mit dem höchsten Impact-Faktor im Bereich Diabetes veröffentlicht, wo sie einer äußerst strengen, von Experten geleiteten Begutachtung unterzogen wurde. Darüber hinaus wurde die Studie in mehreren unabhängigen systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (Carter und Thanigaimani, siehe unten) als Studie mit einem sehr geringen Verzerrungspotenzial in allen Bereichen anerkannt. Eine pauschale Einstufung als „Verzerrung bei der	Dieser Punkt wurde in der Erörterung diskutiert (TOP 2). Siehe Index 12)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Ergebnisberichterstattung“ ist völlig unzutreffend und unangemessen. Es ist festzuhalten, dass die Frykberg-2020-Studie in zwei unabhängigen systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (Carter et al. 2023, Advances in Wound Care; Thanigaimani et al. 2021, Diabetic Medicine) mit dem niedrigsten Bias-Risiko in allen bewerteten Bereichen eingestuft wurde. In der Thanigaimani-Übersicht erreichte die Studie einen perfekten Score von 100 % auf dem modifizierten Cochrane-Bewertungsinstrument. Eine pauschale Einstufung als 'Verzerrung bei der Ergebnisberichterstattung' durch das IQWiG steht in direktem Widerspruch zu diesen unabhängigen, publizierten Qualitätsbewertungen. Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A, et al. Efficacy of Topical Wound Oxygen Therapy in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers: Systematic Review and Meta-Analysis. Advances in Wound Care. 2023;12(4):177-186. doi:10.1089/wound.2022.0041 Thanigaimani, S., Singh, T. and Golledge, J. (2021), Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. Diabet Med, 38: e14585. https://doi.org/10.1111/dme.14585 <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die pauschale Einstufung als 'Verzerrung bei der Ergebnisberichterstattung' ist im Abschlussbericht zu revidieren. Die festgestellten Abweichungen zwischen Protokoll und Veröffentlichung sind vollständig auf den GSD-bedingten vorzeitigen Studienabbruch nach dem ersten Analysepunkt zurückzuführen und betreffen ausschließlich sekundäre Endpunkte. Der primäre Endpunkt (vollständiger Wundverschluss nach 12 Wochen) wurde protokollgerecht analysiert und berichtet. Die Frykberg-2020-Studie wurde in zwei unabhängigen systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (Carter et al. 2023, Advances in Wound Care; Thanigaimani et al. 2021, Diabetic Medicine) mit dem niedrigsten Bias-Risiko in allen bewerteten Bereichen eingestuft. In der	

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Thanigaimani-Übersicht erhielt die Studie einen perfekten Score von 100 % auf dem modifizierten Cochrane-Bewertungsinstrument. Eine Einstufung als 'Verzerrung bei der Ergebnisberichterstattung' steht in direktem Widerspruch zu diesen unabhängigen Qualitätsbewertungen und ist methodisch nicht haltbar.	
17) Vorbericht: 4.3 (S. 8); 4.5 (S. 11-12); Tab. 16 (S. 56-57)	<u>18. Anmerkung</u> Das IQWiG hat das Kontrolldesign der Studie grundlegend missverstanden. Eine korrekte Beschreibung der beiden Studienarme lautet: Aktiver Arm: HCPO-Therapie (zyklisch unter Druck stehender humidifizierter Sauerstoff, 90 Minuten täglich, 5x/Woche) + optimale Standardversorgung einschließlich standardisierter gasdurchlässiger Schaumverbände. Kontrollarm: Nicht-okklusive Extremitätenkammer mit nicht unter Druck stehendem Raumluftfluss + identische optimale Standardversorgung einschließlich identischer standardisierter gasdurchlässiger Schaumverbände. Der entscheidende Punkt: Das Schein-Gerät ist konstruktiv so ausgelegt, dass die Extremität unter Raumluftbedingungen verbleibt, die exakt denjenigen entsprechen, die auch ohne jedes Gerät bestehen würden. Es gibt keine strukturelle Differenz zwischen Schein-Bedingung und 'kein Gerät': Das Kontrollgerät ist nicht-okklusiv, nicht-druckwirksam und fügt weder Feuchtigkeit hinzu noch entzieht es Feuchtigkeit. Der spekulative Einwand des IQWiG, das Sham-Gerät könnte durch Luftexposition austrocknen, ist aus drei Gründen empirisch nicht haltbar: Erstens sind beide Arme mit identischen gasdurchlässigen Schaumverbänden versorgt, die das Feuchtemilieu an der Wundoberfläche erhalten. Zweitens zeigen die SAE-Raten keine Häufung wundbedingter Komplikationen in der Kontrollgruppe (0/8 vs. 0/8 Patienten mit wundbezogenen SAEs im jeweiligen Vergleich, Chi² p=0,950).	Dieser Punkt wurde in der Erörterung diskutiert (TOP 1). Konsequenz für den Bericht: Anpassung der Beschreibung des Schein-Geräts und der Standardwundversorgung in beiden Armen der Studie Frykberg 2020 sowie Streichung der Aussage im Abschlussbericht, dass unbefeuchtete Raumluft, die auf eine unverbundene Wunde geleitet wird, negativen Einfluss auf die Wundheilung in der Kontrollgruppe gehabt haben könnte. (siehe Abschnitt 4.3, 4.5, Tabelle 18 und A1.2).

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Drittens ist eine klinisch relevante Austrocknung einer mit Hydrogel und Schaumstoff versorgten DFU durch 90-minütige Umgebungsluftexposition physiologisch nicht plausibel und durch keine einzige zitierte Quelle belegt. Das TWO2-Gerät besitzt CE-Kennzeichnung und FDA-510(k)-Zulassung. Das Schein-Gerät wurde entwickelt, um das Doppelblind-Design zu ermöglichen, ohne aktive Therapiekomponenten in den Kontrollarm einzuführen. Genau das ist erreicht worden. Das Scheingerät führte aufgrund seiner Konstruktion und wie in der Veröffentlichung dargelegt keine zusätzlichen Variablen gegenüber der Standardversorgung allein ein. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Rücknahme der falschen und spekulativen Annahme, dass Sham-Gerät könne die Wundfeuchtigkeit beeinflussen und damit einen systematischen Nachteil für die Kontrollgruppe erzeugen.	
18) Vorbericht: 4.5 (S. 11-12)	<u>19. Anmerkung</u> Dieser Hypothese fehlt jegliche empirische Grundlage, und wir sind der Ansicht, dass sie auf das in unserer Antwort auf 18 erläuterte Missverständnis zurückzuführen ist. Beide Studienarme erhalten dieselbe optimale Standardversorgung, die die in der Studie definierten gasdurchlässigen Schaumverbände umfasst. 1) Die Extremität bleibt mit dem Scheinvorrichtung der Luftfeuchtigkeit ausgesetzt, bewusst genauso wie bei der Standardversorgung allein. (2) Die SAE-Raten zeigen keine Anzeichen für vermehrte Infektionen/Komplikationen in der Kontrollgruppe. (3) Eine 90-minütige Exposition gegenüber Umgebungsluft hat keine klinisch relevante austrocknende Wirkung auf eine mit Schaumstoff und Hydrogel verbundene Wunde. Die Formulierung des IQWiG ist spekulativ und empirisch unbegründet. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die spekulative Annahme, das Sham-Gerät könne durch Luftexposition eine Wundaustrocknung verursachen und damit	siehe Index 17)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	einen systematischen Nachteil für die Kontrollgruppe begründen, ist im Abschlussbericht zu streichen. Sie ist empirisch unbegründet und widerspricht dem klinischen Studienbefund. Die SAE-Raten zeigen keine Häufung wundbezogener Komplikationen in der Kontrollgruppe (A=8 Patienten mit SAE, B=8 Patienten mit SAE; χ^2 p=0,943). Beide Arme verwendeten identische gasdurchlässige Schaumverbände, die das feuchte Wundmilieu aufrechterhalten. Eine klinisch relevante Wund austrocknung durch 90-minütige tägliche Exposition gegenüber Umgebungsluft über einem wasserdampfdurchlässigen Schaumverband ist physiologisch nicht plausibel. Dem IQWiG ist es nicht gelungen, diese Hypothese mit Literatur oder Daten zu belegen.	
19) Vorbericht: 4.5 (S. 11-12); Tab. 16 (S. 56-57)	<u>20. Anmerkung</u> Die Gebrauchsanweisung (siehe unten) enthält allgemeine Hinweise und stellt in Abschnitt 7.2 „Vorbereitung der Wunde“ klar, dass Verbände belassen werden können, sofern sie gasdurchlässig sind. Das Studienprotokoll ist das maßgebliche Dokument für die klinische Untersuchung, und die in der Studie verwendeten Schaumverbände wurden von Experten für diabetische Fußkrankungen bewusst ausgewählt, da sie gasdurchlässig sind. Wie im Abschnitt „Interventionen“ der Veröffentlichung ausführlich beschrieben: „Die Patienten behandelten sich zu Hause täglich 90 Minuten lang, fünfmal pro Woche, entweder mit der zugewiesenen TWO2-Therapie oder mit einer Scheintheherapie. Der Verbandwechsel wurde zu Hause entweder vom Patienten selbst oder von dessen persönlicher Pflegekraft vorgenommen.“ In der Studie wurden in beiden Gruppen dieselben standardisierten Verbände verwendet. Wie bei den über 40.000 Patienten, die das Unternehmen in der Praxis behandelt hat und über die in mehreren tausend Fällen in den unten zitierten Veröffentlichungen von Yellin und Lohr berichtet wurde, wird die Mehrheit der TWO2-Behandlungen üblicherweise erfolgreich über beliebigen gasdurchlässigen Verbänden angewendet. Das Unternehmen testet die	siehe Index 17)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Eignung spezifischer Verbände und gibt entsprechende Empfehlungen. Eine unterschiedliche Handhabung der Verbände zwischen den Gruppen ist weder im Protokoll noch in den Studiendaten dokumentiert. Das IQWiG erkennt eine Möglichkeit an, liefert jedoch keine Belege für eine tatsächliche Verzerrung. https://aotinc.net/wp-content/uploads/2026/02/G00400-Hyper-Box-System-Instructions-For-Use-English-Intl-Rev-C.pdf Yellin JJ, Gaebler JA, Zhou FF, et al. Reduced Hospitalizations and Amputations in Patients with Diabetic Foot Ulcers Treated with Cyclical Pressurized Topical Wound Oxygen Therapy: Real-World Outcomes. <i>Advances in Wound Care</i>. 2022;11(12):657-665. doi:10.1089/wound.2021.0118 Lohr J, Boulton A, Hingorani A ... Retrospective review of 3126 patients with chronic lower extremity wounds treated with intermittent topical oxygen therapy JVS-Vascular Insights: An Open Access Publication from the Society for Vascular Surgery, 2026; 0 <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die Feststellung des IQWiG, die Gebrauchsanweisung (IFU) verlange den Verbandswechsel vor Behandlung, ist missverständlich. Abschnitt 7.2 der IFU stellt klar, dass gasdurchlässige Verbände belassen werden können. Das Studienprotokoll ist das maßgebliche Dokument für die klinische Untersuchung und schreibt die Verwendung identischer gasdurchlässiger Schaumverbände in beiden Armen vor. Eine unterschiedliche Verbandspraxis zwischen den Gruppen ist weder im Protokoll noch in den Studienunterlagen dokumentiert. Eine Neubewertung unter Berücksichtigung der Gebrauchsanweisung (Link siehe oben) und des Studienprotokolls ist vorzunehmen.	
20) Vorbericht: 4.3 (S. 8);	<u>21. Anmerkung</u> Aufgrund der zuvor erwähnten Wortbegrenzung der Fachzeitschrift konnten die Autoren nicht alle Einzelheiten des Protokollentwurfs in der Veröffentlichung	Konsequenz für den Bericht: Die Angaben zum Abbruchkriterium in Abschnitt 4.3 wurden entsprechend konkretisiert.

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
A3.3.2 (S. 62)	darlegen. Das gruppensequentielle Design mit drei vorab festgelegten Zwischenanalysen war im Studienprotokoll vorab festgelegt und wurde von einem unabhängigen DMC überwacht. Die Abbruchkriterien des GSD sind im statistischen Plan unter Abschnitt 3.1 detailliert beschrieben: „Die Zwischenanalysen finden statt, nachdem ein Drittel der Probanden rekrutiert wurde, nach zwei Dritteln und schließlich eine abschließende Analyse bei vollständiger Rekrutierung. Es wird die Pocock-Methode der Zwischenanalyse angewendet, die ein gleiches Signifikanzniveau ($p < 0,022$) über die drei Analysen hinweg erfordert. Wenn der Unterschied beim primären Endpunkt in einer der Analysen eine Wahrscheinlichkeit unterhalb dieses Niveaus ergibt, wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese eines Unterschieds in der Heilung bestätigt. Um dieses Signifikanzniveau zu erreichen, müssen insgesamt 110 Patienten in jeden Arm der Studie rekrutiert werden (insgesamt = 220).“ Die Einzelheiten wurden dem IQWiG in vorherigem Schriftverkehr vorgelegt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Das gruppensequentielle Design (GSD) der Frykberg-2020-Studie ist als Bestandteil des vorab festgelegten Statistischen Analyseplans (SAP) im Abschlussbericht anzuerkennen. Die Details des GSD – drei Zwischenanalysen, Pocock-Methode mit Signifikanzschwelle $p < 0,022$ – waren prospektiv im SAP festgelegt und wurden von einem unabhängigen Datenüberwachungsausschuss (DMC) überwacht. Die Pocock-Methode stellt einen methodisch anspruchsvolleren Standard dar als das konventionelle Signifikanzniveau von $p < 0,05$, da sie das multiple Testproblem bei Zwischenanalysen konservativ kontrolliert. Das Studiendesign wird im Abschlussbericht als dem GSD entsprechend angewendet anzuerkennen sein.	
21) Vorbericht: 4.3 (S. 8-9);	<u>22. Anmerkung</u> Ausgangsunterschiede treten in kleinen randomisierten Studien trotz Randomisierung auf und sind bei GSD-bedingtem vorzeitigem	Im Vorbericht wurde auf Grundlage der Publikation deskriptiv berichtet, dass zu Baseline Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen u. a. bezüglich des UTC Ulkustrades bestanden. Eine mögliche

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Tab. 18 (S. 59-60)	Studienabbruch nach dem ersten Analysepunkt (n=73) methodisch zu erwarten. Die in der Frykberg-2020-Studie beobachteten Imbalancen werden in der veröffentlichten logistischen Regression vollständig berücksichtigt und verändern das Gesamtergebnis nicht substantiell (OR 4.57 ohne Kovariatenadjustierung; OR 6.00 nach UTC-Adjustierung, $p=0,004$). Es ist darüber hinaus methodisch bedeutsam, in welche Richtung die Imbalancen weisen: Die Interventionsgruppe (TWO2) wies im Vergleich zur Scheingruppe ungünstigere Ausgangsbedingungen auf: mehr vorangegangene Amputationen (18,9 % vs. 47,2 %; $p=0,010$ nach Statistikerbericht), mehr UTC-Grad-II-Ulzera (16,2 % vs. 38,9 %) sowie tendenziell mehr Raucher. Diese Variablen sind prognostisch ungünstig und sprechen gegen eine spontan bessere Heilungstendenz in der Interventionsgruppe. Die Tatsache, dass trotz dieser nachteiligen Ausgangsbedingungen in der TWO2-Gruppe eine 3,1-fach höhere Heilungsrate nach 12 Wochen erzielt wurde (41,7 % vs. 13,5 %), ist kein Artefakt zufälliger Imbalancen zugunsten der Intervention, sondern unterstreicht im Gegenteil die Robustheit des Therapieeffekts. Dies wird vom IQWiG vollständig unterschlagen. Eine Konfundierung zugunsten von TWO2 durch die vorhandenen Imbalancen ist nicht nur nicht belegt, sondern aus Richtung der Imbalancen heraus ausgeschlossen. Die Rekonstruktion der Baseline-Daten aus der Excel-Masterdatei belegt quantitativ: Alle prognostisch bedeutsamen Imbalancen begünstigen die Kontrollgruppe (Arm A). In der TWO2-Gruppe (Arm B) fanden sich: signifikant mehr Patienten mit Minoramputations-Vorgeschichte (47,2 % vs. 16,2 %; $p=0,010$), mehr PAD (27,8 % vs. 10,8 %), mehr Nierenerkrankung (27,8 % vs. 16,2 %), mehr KV-Erkrankung (36,1 % vs. 24,3 %), mehr Raucher (38,9 % vs. 27,0 %) und eine 14 % längere mittlere Ulkusdauer (176 vs. 154 Tage). Eine Konfundierung des Therapieeffekts durch Baseline-Imbalancen zugunsten von TWO2 ist damit belegt ausgeschlossen. Das Gegenteil ist der Fall: TWO2 erzielte eine 3,1-fach höhere	Verzerrung der Ergebnisse aufgrund von Imbalancen zwischen den Therapiegruppen bezüglich UTC-Wundklassifikationen wurde im Vorbericht nicht adressiert. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Heilungsrate in dem prognostisch ungünstigeren Arm. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die festgestellten Baseline-Imbalancen werden in der veröffentlichten logistischen Regression vollständig berücksichtigt (OR nach UTC-Adjustierung: 6,00; p=0,004). Für die inhaltliche Bewertung ist entscheidend, in welche Richtung die Imbalancen weisen: Die TWO2-Gruppe (B) wies gegenüber der Kontrollgruppe (A) durchgehend ungünstigere Ausgangsbedingungen auf. Dies belegt die vorliegende Masterdatei: vorangegangene Minoramputationen 47,2 % (TWO2) vs. 16,2 % (Kontrolle; p=0,010); periphere arterielle Verschlusskrankheit 27,8 % vs. 10,8 %; Nierenerkrankung 27,8 % vs. 16,2 %; Raucher 38,9 % vs. 27,0 %; mittlere Ulkusdauer bei Randomisierung 176 Tage vs. 154 Tage. Alle prognostisch relevanten Imbalancen begünstigen die Kontrollgruppe. Dass trotz dieser nachteiligen Ausgangsbedingungen in der TWO2-Gruppe eine 3,1-fach höhere Heilungsrate erzielt wurde, ist kein Artefakt einer Zufallsimbalanz zugunsten der Intervention, sondern unterstreicht die Robustheit des Therapieeffekts. Die Einschätzung des IQWiG, Imbalancen könnten das Ergebnis zugunsten von TWO2 verzerrt haben, entbehrt jeder sachlichen Grundlage.	
22) Vorbericht: 4.3 (S. 8-9) und 4.5 (S. 12)	<u>23. Anmerkung</u> Die ABI-Daten der Excel-Masterdatei zeigen: 8/35 (22,9 %) der Patienten in Arm A und 7/35 (20,0 %) in Arm B hatten einen ABI < 0,9 (Hinweis auf relevante Ischämie). Mittlerer ABI: A = 1,03; B = 1,07. Trotz dieses substanziellen Anteils ischämischer Patienten wurden die publizierten Heilungsraten erreicht. Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von Wukich und Garoufalis (Diabetic Foot Journal 2025), die TWO2 auch bei mäßig ischämischen DFU als wirksam beschreiben, und stärkt die klinische Übertragbarkeit der Studie auf das Routinekollektiv. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>	Da die Ergebnisse der Studie Frykberg 2020 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnten, erübrigt sich eine Auseinandersetzung mit diesem Argument. Es ergibt sich keine Änderung des Berichts.

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Im Abschlussbericht ist festzuhalten, dass die Frykberg-2020-Studie – entgegen einer möglichen Einschätzung als 'Idealpopulation' – einen klinisch repräsentativen Anteil ischämischer Patienten einschloss und trotzdem statistisch hochsignifikante Heilungsraten erzielte. Dies stärkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse.	
23) Vorbericht: 4.3 (S. 8-9) und 4.5 (S. 12)	<u>24. Anmerkung</u> Die Excel-Masterdatei zeigt: Beide Studienarme wiesen bei Screening einen mittleren HbA1c von $\geq 8\%$ auf (A = 8,14 %; B = 8,43 %), was auf eine schlecht eingestellte Diabetes mellitus hindeutet. HbA1c $> 8\%$ gilt als anerkannter prognostisch ungünstiger Faktor für die DFU-Heilung. Dass TWO2 trotz dieser ungünstigen metabolischen Ausgangslage eine 41,7 %-Heilungsrate (vs. 13,5 % bei Sham) erzielte, unterstreicht die klinische Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Im Abschlussbericht ist festzustellen, dass die Frykberg-2020-Studie Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes (mittlerer HbA1c $> 8\%$) einschloss und trotzdem hochsignifikante Heilungseffekte nachwies. Dies stärkt die Übertragbarkeit auf das klinische Routinekollektiv	Siehe Index 22)
24) Vorbericht: 4.6.1 (S. 12); A3.4.1 (S. 63); Tab. 20 (S. 63); Tab. 8 (S. 42)	<u>25. Anmerkung</u> Publikation und IPD stimmen vollständig überein (je 2 Todesfälle, OR 1,03, $p > 0,999$). Der Registereintrag enthielt einen Dateneingabefehler, der unverzüglich nach Rückfrage korrigiert wurde. Die Bereitschaft zur sofortigen Korrektur belegt die Integrität des Datenverwaltungsprozesses. Klinisch besteht kein Mortalitätssignal. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Der Mortalitätsbefund ist im Abschlussbericht korrekt einzuordnen: Publikation und quellenverifiziertes IPD stimmen vollständig überein (je 2 Todesfälle pro Arm; OR 1,03; $p > 0,999$). Der Registereintrag enthielt einen Dateneingabefehler, der nach Rückfrage unverzüglich korrigiert wurde. Kein Mortalitätssignal ist in den Daten erkennbar. Der Registerfehler belegt keine inhaltliche	Bereits im Vorbericht wurde die Anzahl der Todesfälle auf Basis der Rückmeldung von AOTI berichtet. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Schwäche der Studie, sondern den üblichen Charakter administrativer Korrekturen zwischen Registerversionen.	
25) 4.6.2 (S.12)	<u>26. Anmerkung</u> Die Wundflächendaten aus der Excel-Masterdatei zeigen, dass auch die nach 12 Wochen noch offenen Wunden im TWO2-Arm (B) kleiner waren als im Kontrollarm (A): Offene Wunden W12 TWO2: mittlere Fläche 1,94 cm² (n=15), ausgehend von Baseline 3,02 cm² (Reduktion ca. 36 %). Offene Wunden W12 Sham: mittlere Fläche 2,77 cm² (n=23), ausgehend von Baseline 3,22 cm² (Reduktion ca. 14 %). Dieser Unterschied bei den nicht vollständig geheilten Wunden deutet darauf hin, dass TWO2 auch einen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Wundflächenreduktion hat, der über die binäre Heilungsrate hinausgeht. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Im Abschlussbericht ist als ergänzender Befund aufzuführen: Auch bei Patienten, die nach 12 Wochen noch keine vollständige Heilung erreicht hatten, zeigte sich in der TWO2-Gruppe eine deutlich ausgeprägtere Wundflächenreduktion (ca. 36 % vs. 14 % im Kontrollarm). Dies belegt einen klinisch bedeutsamen Therapieeffekt, der über das primäre Healing-Outcome hinausgeht.	Siehe Index 22)
26) 4.3	<u>27. Anmerkung</u> Das Screen-Failure-Blatt der Excel-Masterdatei zeigt: Von insgesamt 63 Patienten wurden nur 1 wegen Nierenerkrankung/Dialyse ausgeschlossen. Das heißt: Der Einschlussfilter war in Bezug auf Nierenerkrankung sehr permissiv. Dies steht im Widerspruch zu einer möglichen Einschätzung, die Studienpopulation sei auf nierengesunde Patienten beschränkt gewesen. In Verbindung mit dem Befund, dass 27,8 % der TWO2-Patienten (10/36) bei Randomisierung eine Nierenerkrankung hatten, zeigt sich: Die Studie schloss Patienten mit renalen Komorbiditäten substantiell ein. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Im Abschlussbericht ist festzuhalten, dass die Frykberg-2020-Studie Patienten mit Nierenerkrankung einschloss (27,8 % im TWO2-Arm) und der Screening-Prozess	Siehe Index 22)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	diesbezüglich keinen strengen Ausschluss vorsah. Die Generalisierbarkeit auf komorbide Patientenpopulationen ist damit belegt.	
27) Vorbericht: 4.5 (S. 12); A3.3.2 (S. 62); Tab. 19 (S. 62)	<u>28. Anmerkung</u> Wir halten es für kaum nachvollziehbar, dass das IQWiG Kapazitäten auf die Analyse dieser sehr alten Studie verwendet, die nicht mit dem hier zu beurteilenden Gerät durchgeführt wurde. Die Studie von Leslie stammt aus dem Jahr 1988, als Studienregistrierung und prospektive Protokollanmeldung noch nicht Standard waren. Das hohe Verzerrungspotenzial ist entsprechend im historischen Kontext zu bewerten. Leslie 1988 diene als ergänzendes historisches Belegdokument, nicht als zentrale Evidenzquelle. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die Leslie-1988-Studie ist aus der Nutzenbewertung der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie mit dem TWO2-Gerät (AOTI) auszuschließen. Sie wurde mit einem anderen Gerät, unter stationären Bedingungen mit intravenöser Antibiotikagabe, über nur zwei Wochen Behandlungsdauer durchgeführt und entspricht damit weder dem Gerät, dem Setting noch dem klinischen Ansatz des vorliegenden Verfahrens. Die Einbeziehung dieser Studie in die Nutzenbewertung widerspricht dem Grundsatz der Indikationskongruenz bei der Evidenzbewertung.	Die vorliegende Nutzenbewertung hat zum Ziel, die Methode lokal-hyperbare Sauerstofftherapie zu bewerten. Sie ist somit nicht auf die Bewertung des (ausschließlich) von AOTI hergestellten und in der RCT Frykberg 2020 verwendeten TWO2-Geräts beschränkt. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.
28) Vorbericht: 4.3 (S. 9-10); 4.4 (S. 10); Tab. 1 (S. 10)	<u>29. Anmerkung</u> Die Studie „Leslie 1988“ wurde nicht mit dem hier untersuchten Gerät durchgeführt und stellte eine kurzfristige stationäre Intervention bei hospitalisierten DFU-Patienten dar, die intravenöse Antibiotika erhielten; die Dauer von zwei Wochen war für diese klinische Fragestellung vertretbar. Die Studie wurde nicht als Nachweis für die Langzeitwirksamkeit vorgelegt und wurde nicht mit dem hier bewerteten Gerät durchgeführt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die Studie Leslie 1988 ist aufgrund ihrer fehlenden Gerätekongruenz, der stationären Rahmenbedingungen und der unzureichenden Behandlungsdauer (zwei Wochen) für die	Die Anwendung der Methode ist nicht auf den ambulanten Sektor beschränkt. Die Behandlungsdauer und Studienlaufzeit der Studie Leslie 1988 wurden bereits im Vorbericht entsprechend eingeordnet. Darüber hinaus siehe Index 27)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Bewertung der ambulanten TWO2-Therapie nicht verwertbar. Studienregistrierung und prospektive SAP-Anmeldung waren 1988 noch nicht Standard. Die Vorlage als ergänzendes historisches Dokument ändert nichts an der methodischen Unverwertbarkeit für die vorliegende Nutzenbewertung. Der Abschlussbericht ist entsprechend zu revidieren	
29) Vorbericht: 4.6.1 (S. 12); Tab. 20 (S. 63)	<u>30. Anmerkung</u> Die Studie von Leslie aus dem Jahr 1988 wurde nicht mit demselben Gerät durchgeführt, das hier betrachtet wird. Der große Konfidenzintervall ist eine direkte Folge der geringen Stichprobengröße (n = 28) und eines Todesfalls in der Kontrollgruppe. Dies ist ein dem Versuch inhärentes Merkmal und kein spezifischer Mangel. Die Einschränkung hinsichtlich der Schlussfolgerungen ist zutreffend; die Gewichtung dieses einzelnen Endpunkts bei der Gesamtbewertung des Nutzens ist jedoch unverhältnismäßig, und die Einbeziehung dieser Studie in die Nutzenbewertung ist daher völlig unangemessen. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Der weite Konfidenzintervall des Mortalitätsendpunkts bei Leslie 1988 ist eine unmittelbare Folge der geringen Stichprobengröße (n=28) und eines einzelnen Todesfalls in der Kontrollgruppe – ein dem Versuchsdesign inhärentes statistisches Merkmal, kein Qualitätsmangel. Da die Studie mit einem anderen Gerät durchgeführt wurde, ist die Gewichtung dieses einzelnen Endpunkts in der Gesamtbewertung eines vollständig anderen Geräts methodisch nicht gerechtfertigt. Der Abschlussbericht hat die Leslie-1988-Studie aus der Nutzenbewertung der TWO2-Therapie auszunehmen.	Die geringe Studiengröße sowie der einzige bewertungsrelevante Endpunkt Mortalität der Studie Leslie 1988 wurden bereits im Vorbericht entsprechend eingeordnet. Darüber hinaus siehe Index 28)
30) Vorbericht: 5.1.2 (S. 22)	<u>32. Anmerkung</u> Die Kritik ist sachlich begründet und wurde von den Autoren selbst erörtert. Blackman 2010 veranschaulicht das klinische Potenzial der Methode. Die Studie von Frykberg 2020 wurde als Studie zur Anwendung zu Hause konzipiert, mit einem randomisierten, verblindeten Scheinbehandlungsarm und gleicher	Die methodischen Eigenschaften der beiden Studien Frykberg 2020 und Blackman 2010 wurden transparent im Bericht dargelegt. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Besuchsfrequenz, um genau diese Störfaktoren auszuschließen. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die methodischen Einschränkungen von Blackman 2010 (keine Randomisierung, keine Verblindung, unterschiedliche Besuchsfrequenz) sind sachlich korrekt benannt. Der Abschlussbericht hat festzuhalten, dass alle diese Schwächen in der Frykberg-2020-Studie systematisch adressiert wurden: Randomisierung mit stratifizierter Zuteilung, vollständige Doppelverblindung (Patient und Prüfer), identische Besuchsfrequenz in beiden Armen, unabhängige DMC-Überwachung. Blackman 2010 ist methodisch durch Frykberg 2020 überholt.	
31) Vorbericht: 5.1.2 (S. 24); 5.1.3 (S. 25-26)	<u>38. Anmerkung</u> Die methodische Einstufung der Yellin-2022-Studie als nicht randomisierte Vergleichsstudie gemäß IQWiG-Methodenrahmen ist zutreffend und wurde so eingereicht. Dennoch unterschätzt das IQWiG die inhaltliche Tragweite der Befunde für die Potenzialfrage. Klinisch sind Effektgrößen von 83 % weniger Hospitalisierungen (OR 0,12; 95% CI 0,04-0,35) und 75 % weniger Amputationen (OR 0,20; 95% CI 0,07-0,61) so substantiell, dass sie nicht auf methodische Einschränkungen einer retrospektiven Studie zurückzuführen sein können. Zum Vergleich: Die Effektgrößen, bei denen das IQWiG in anderen Indikationsbereichen ein Potenzial ableitet, liegen regelmäßig deutlich unterhalb dieser Größenordnung. Entscheidend ist zudem, dass mit der im Jahr 2026 in JVS-Vascular Insights publizierten retrospektiven Versorgungsstudie von Lohr et al. (n=3.126 Patienten mit chronischen Wunden der unteren Extremität, davon 2.257 DFU-Patienten) eine wesentlich größere Datenbasis vorliegt, die die Yellin-2022-Befunde repliziert und erheblich ausweitet: Heilungsrate 63,3 %, Rezidivrate 2,7 % über 13,9 Monate Follow-up, Hospitalisierungsrate 3,7 %, Amputationsrate 6,1 % - jeweils deutlich unter historischen Standards für dieses Patientenkollektiv. Diese Studie umfasst	Das geforderte Vorgehen (Heranziehen nicht-vergleichender Studien und Methoden-übergreifender HTA-Berichte) für die Einschätzung des Potenzials entspricht nicht dem methodischen Vorgehen, das der vorliegenden Bewertung zugrunde liegt. Eine gesundheitsökonomische Bewertung bzw. Berücksichtigung von Kostenaspekten ist für die Bewertung des Potenzials nicht relevant. Es ergibt sich keine Änderung des Berichts. Darüber hinaus siehe Index 33)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	explizit Patienten mit ESRD, PAD und Dialyse, die aus der Yellin-Matching-Kohorte ausgeschlossen worden waren. Für die Potenzialfrage nach §137e SGB V ist entscheidend: Wenn sich retrospektive Vergleichsdaten (Yellin 2022), groß angelegte Versorgungsdaten (Lohr 2026), eine aktuelle HTA-Bewertung (ECRI Juni 2025: 'favorable'; moderate Evidenzsicherheit für vollständigen Wundverschluss), eine formelle Leitlinienaktualisierung (NICE Juli 2025) und eine Kosteneffektivitätsanalyse (Kerr et al. 2025: dominante Intervention) konsistent in dieselbe Richtung bewegen, ist das methodisch eine erheblich breitere Grundlage für die Potenzialableitung als Yellin 2022 allein. Der Abschlussbericht sollte diese kumulative Evidenzlage explizit würdigen. Yellin JI, Gaebler JA, Zhou FF, et al. Reduced Hospitalizations and Amputations in Patients with Diabetic Foot Ulcers Treated with Cyclical Pressurized Topical Wound Oxygen Therapy: Real-World Outcomes. <i>Advances in Wound Care</i>. 2022;11(12):657-665. doi:10.1089/wound.2021.0118 Lohr J, Boulton A, Hingorani A ... Retrospective review of 3126 patients with chronic lower extremity wounds treated with intermittent topical oxygen therapy JVS-Vascular Insights: An Open Access Publication from the Society for Vascular Surgery, 2026; 0 <u>Vorgeschlagene Änderung</u>	

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Die methodische Einstufung als nicht randomisierte Vergleichsstudie (nach IQWiG-Methodenrahmen) ist zutreffend. Im Abschlussbericht ist festzuhalten, dass die klinische Tragweite der Befunde über diese Einstufung hinausgeht: Effektgrößen von 83 % weniger Hospitalisierungen (OR 0,12; 95 % KI 0,04-0,35) und 75 % weniger Amputationen (OR 0,20; 95 % KI 0,07-0,61) liegen weit oberhalb der Größenordnung, bei der methodische Einschränkungen als vollständige Erklärung in Betracht kämen. Diese Effekte wurden durch die Lohr-2026-Studie an 3.126 Patienten in einem breiteren Kollektiv repliziert. Für die Potenzialfrage nach §137e SGB V ergibt sich aus der kumulativen Datenlage (Yellin 2022, Lohr 2026, Frykberg 2020, ECRI-Bewertung Juni 2025, NICE-Leitlinienaktualisierung Juli 2025) ein kohärentes und konvergentes Bild erheblichen klinischen Potenzials.	
32) Vorbericht: 4.7 (S. 15-18); 6 (S. 27); Kernaussage (S. v)	<u>39. Anmerkung</u> Diese Gesamtbewertung hängt kausal an der Nicht-Verwertbarkeitsentscheidung für Frykberg 2020. Wie zur Anmerkung 1 dargelegt, haben wir nunmehr die korrekte Excel-Masterdatei sowie eingescannte, datumgestempelte Archivkopien dieses Datenblatts bereitgestellt, die zudem mit dem ebenfalls beigefügten abschließenden Bericht des unabhängigen Statistikers übereinstimmen und mit der Publikation in Einklang stehen. Wir sind der Auffassung, dass dies belegt, dass das IPD-Dokument eine Zwischenversion darstellte und der validierte Enddatensatz konsistent mit der Publikation ist; damit entfällt die Grundlage für den Studienausschluss. Darüber hinaus war der primäre Endpunkt (Wundverschluss nach 12 Wochen) bereits mit dem fehlerhaften Datensatz statistisch signifikant. Die Kausalkette der IQWiG-Bewertung lautet: IPD-Inkonsistenz (Annahme) → Nicht-Verwertbarkeit Frykberg 2020 → keine auswertbare RCT → kein Nutznachweis → Kernaussage. Nach Vorlage der korrekten Masterdaten bricht diese Kausalkette am ersten Glied: Die IPD-Inkonsistenz ist auf einen identifizierten und erklärten Übermittlungsfehler zurückzuführen;	Siehe Index 1) und 31)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	der verifizierte Enddatensatz ist konsistent mit der Publikation. Damit ist die einzige sachliche Grundlage für die Nicht-Verwertbarkeitsentscheidung entfallen. Der Abschlussbericht hat dies zu berücksichtigen. Sämtliche Voraussetzungen für eine positive Nutzenbewertung sind nunmehr erfüllt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die negative Gesamtbewertung des Vorberichts hängt kausal an der Nicht-Verwertbarkeitsentscheidung für Frykberg 2020. Die Kausalkette lautet: IPD-Inkonsistenz (Annahme) → Nicht-Verwertbarkeit → keine auswertbare RCT → keine Nutzenbewertung möglich → negative Kernaussage. Nach Vorlage der quellenverifizierten Masterdatei bricht diese Kausalkette am ersten Glied. Im Abschlussbericht ist klarzustellen: Die Frykberg-2020-Studie ist nach Vorlage der korrekten Unterlagen vollständig verwertbar. Der primäre Endpunkt (vollständiger Wundverschluss nach 12 Wochen: 41,7 % vs. 13,5 %; p=0,007; OR 4,57) und der sekundäre Endpunkt (vollständige Heilung nach 52 Wochen: 55,6 % vs. 27,0 %; p=0,013) sind statistisch signifikant. Die Ergebnisse werden durch Yellin 2022, Lohr 2026, die ECRI-Bewertung 2025, die NICE-Leitlinienaktualisierung 2025 und die Kosteneffektivitätsanalyse Kerr et al. 2025 gestützt. Die Kernaussage des Abschlussberichts ist entsprechend zu revidieren: Es liegen Hinweise auf einen Nutzen der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie (HCPO/TWO2) bei chronischen diabetischen Fußulzera vor, die eine positive Nutzenbewertung stützen.	
33) Vorbericht: A4.2 (S. 68)	<u>40. Anmerkung</u> Das IQWiG wendet in A4.2 einen widersprüchlichen methodischen Standard an: Es schließt systematische Übersichtsarbeiten aus dem Leitlinienvergleich aus, weil diese TOT als Oberbegriff bewerten, und verweigert dann aus exakt demselben Grund die Berücksichtigung internationaler Leitlinien. Das Ergebnis ist eine zirkuläre Begründung, nach der kein externer Evidenzkontext für die HCPO-Bewertung jemals relevant sein kann.	Konsequenz für den Bericht: Es wurden die Gründe dafür erläutert, warum Studien zu normobar arbeitenden Modalitäten der TOT für die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt A4.1). Darüber hinaus wurde die Kommentierung der SÜs und Leitlinien in der vorliegenden Bewertung geschärft (siehe Abschnitt A4.2 und A4.3).

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Tatsächlich ist die internationale Leitlinienentwicklung für HCPO in mehrfacher Hinsicht substantiell: Die ADA 2023/2024/2025 empfiehlt topische Sauerstofftherapie mit Evidenzgrad A (höchste Kategorie) für DFU, die unter Standardversorgung nicht heilen. Innerhalb der TOT-Kategorie wird HCPO/TWO2 von der ADA explizit als eine der drei belegten Modalitäten benannt. Die IWGDF-Leitlinie 2023 enthält eine 'conditional recommendation; low certainty' für topischen Sauerstoff bei DFU. Dabei hat die IWGDF ausdrücklich auf das Fehlen von Kostenwirksamkeitsdaten als Begründung für die Einschränkung hingewiesen. Diese Evidenzlücke ist mit Kerr et al. 2025 (Journal of Diabetes and Its Complications, 39:109016) nunmehr geschlossen: Das Markov-Modell auf Basis der Frykberg-2020-Daten zeigt TWO2 als dominante Intervention (Nettokostenvorteil £5.038/Patient; QALY-Gewinn 0,07; probabilistische Kosteneffektivitätswahrscheinlichkeit 81 % bei WTP £25.000/QALY). Der erklärte Begründungsrahmen der IWGDF-Einschränkung ist damit entfallen. NICE hat im Juli 2025 entschieden, die Leitlinie NG19 zu aktualisieren, um topische Sauerstofftherapie als adjunktive Behandlung bei DFU zu berücksichtigen. NICE benennt in seiner Surveillance-Entscheidung ausdrücklich die Frykberg-2020-RCT, Yellin 2022, Kerr et al. 2025 sowie zwei systematische Reviews als Evidenzgrundlage. Das IQWiG stuft dieselbe Frykberg-2020-RCT als nicht verwertbar ein. Diese fundamentale Divergenz zwischen zwei renommierten HTA-Institutionen in der Bewertung ein- und derselben Pivotstudie ist mindestens im Abschlussbericht ausdrücklich zu benennen und methodisch zu begründen. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Divergenz der Bewertung durch Anerkennung der Studienlage auflösen.	
34)	<u>41. Anmerkung</u> Das IQWiG verweist in A4.2 darauf, dass die IWGDF ihre Empfehlung 2023 auf eine 'conditional recommendation' beschränkt	Siehe Index 10) und 33)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Vorbericht A4.2 (S. 68); 6 (S. 27)	habe. Die IWGDF hat diese Einschränkung ausdrücklich mit dem Fehlen von Kostenwirksamkeitsdaten begründet (IWGDF 2023, Leitlinientext: 'only a conditional recommendation was made because there was a lack of evidence on cost-effectiveness'). Diese Evidenzlücke ist zwischenzeitlich geschlossen worden: Kerr M, Wild D, Edmonds M, Boulton AJM. Cost effectiveness of topical wound oxygen therapy for chronic diabetic foot ulcers. J Diabetes Complications. 2025;39:109016. Das auf Basis der Frykberg-2020-RCT-Daten konstruierte Markov-Modell (2-Jahres-Horizont) zeigt TWO2 als dominante Intervention: Nettokostenvorteil £5.038 je Patient bei gleichzeitigem QALY-Gewinn von 0,07 gegenüber Standardversorgung. Die probabilistische Sensitivitätsanalyse (5.000 Monte-Carlo-Simulationen) ergibt eine 81-prozentige Wahrscheinlichkeit der Kosteneffektivität bei WTP £25.000/QALY. In allen 24 deterministischen Sensitivitätsszenarien bleibt TWO2 QALY-steigernd, in 23 von 24 kostensparend. NICE hat Kerr et al. 2025 in seiner Surveillance-Entscheidung vom 3. Juli 2025 ausdrücklich als eine von vier Kernevidenzen für die Aktualisierung der Leitlinie NG19 benannt. Damit ist der erklärte Begründungsrahmen der IWGDF-Einschränkung entfallen <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Abschnitt A4.2 ist im Abschlussbericht dahingehend zu ergänzen, dass die von der IWGDF als fehlend beklagte Kostenwirksamkeitsevidenz mit Kerr et al. 2025 nunmehr in Form einer begutachteten Publikation vorliegt und von NICE als Grundlage einer Leitlinienaktualisierung anerkannt wurde. Der erklärte Grund für die Beschränkung der IWGDF-Empfehlung auf 'conditional' ist damit entfallen; dieser Umstand ist im Abschlussbericht ausdrücklich zu würdigen.	
Frykberg, Robert G.		
35)	4.2 [S. 6], 4.5 [S.11], 6 [S. 27], A4.2 [S. 68] <u>Anmerkung</u>	siehe Index 1)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4.2 [S. 6], 4.5 [S.11], 6 [S. 27], A4.2 [S. 68]	Wie Sie sich vorstellen können, bin ich als leitender Prüfer der Frykberg-Studie enttäuscht, Ihre unzutreffende Analyse zu lesen, kann jedoch nur vermuten, dass diese auf unvollständigen Vergleichsdaten aus individuellen Patienten-Datensätzen (IPD) basiert? Unser Studiendesign war das robusteste, das im Bereich der diabetischen Fußulzera (DFU) durchgeführt wurde, und wurde bewusst so konzipiert, dass es die methodischen und die die Verblindung betreffenden Bedenken berücksichtigt, die Studien zur Wundversorgung häufig plagen. Die Studie wurde von Diabetes-Fußchirurgen, Diabetologen und Gefäßchirurgen in 17 führenden Kompetenzzentren für Diabetes-Fußerkrankungen in den USA, Großbritannien, Frankreich, Deutschland und Luxemburg durchgeführt. Die Studie wurde anschließend in der renommiertesten Fachzeitschrift im Bereich Diabetes, Diabetes Care, veröffentlicht, nachdem sie einer umfassenden Begutachtung durch führende Fachexperten unterzogen worden war. Die statistisch signifikanten primären 12-Wochen- und sekundären 12-Monats-Ergebnisse zur vollständigen Heilung sowie andere berichtete Endpunkte sind daher meiner Meinung nach unbestreitbar. Die Daten wurden zudem unabhängig ausgewertet. Die ermittelten Werte wurden nun durch mehrere Studien unter realen Bedingungen an deutlich größeren (über 3.500 Patienten) und patientengruppen mit mehr Begleiterkrankungen weiter validiert. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Nach einer angemessenen und genauen Neubewertung der Studien und der Anwendung fairer und konsistenter GRADE-Evidenzbewertungen bin ich der Ansicht, dass Sie zu genau derselben Schlussfolgerung gelangen sollten wie die Studienautoren, Peer-Reviewer, unabhängigen systematischen Reviewer sowie zahlreiche führende klinische Gesellschaften und Regierungsstellen, und Ihre Schlussfolgerungen dahingehend aktualisieren sollten, dass die lokal angewendete hyperbare Sauerstofftherapie (TWO2) einen unbestrittenen klinischen Nutzen bei der Heilung von DFUs aufweist.	

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Edmonds, Michael		
36)	Ich bin Facharzt und Professor für diabetische Fußmedizin am King's College London und am King's College Hospital in London sowie Gründer der dortigen Diabetes-Fußklinik. Seit vielen Jahrzehnten gelte ich als einer der weltweit führenden Experten für die Behandlung des diabetischen Fußes und war zudem der britische Hauptprüfer und Autor der Frykberg-TWO2-Studie, die Sie in Ihrem Bericht besprochen haben. Ich bin davon überzeugt, dass Sie sich bei Ihrer Analyse dieser wegweisenden Studie und ihrer Methodik entweder auf fehlerhafte Daten beziehen oder kein spezifisches Verständnis dafür haben, wie Evidenz für DFU-Behandlungen, die bereits die behördliche Zulassung erhalten haben, in der Praxis gewonnen wird. Ich kann mir nur vorstellen, dass das IPD-Dokument, von dem Sie sagen, es stimme nicht mit der Studienveröffentlichung überein, fehlerhaft sein muss, da das Studiendesign und das Protokoll in allen praktischen Aspekten strikt eingehalten wurden. Wenn dies nicht der Fall gewesen wäre, wäre die Veröffentlichung niemals in der führenden Peer-Review-Zeitschrift der American Diabetes Association erschienen. Der quellenverifizierte Enddatensatz und der abschließende Statistikerbericht (Version 2.4, 21. Mai 2019, Peter J. Franks PhD) stimmen vollständig mit der publizierten Studie überein. Als Hauptprüfer für die britischen Standorte der Studie kann ich Ihnen zudem versichern, dass diese mit höchster Integrität durchgeführt und von einem unabhängigen Datenüberwachungsausschuss überwacht wurde, was bei Medizinproduktstudien selten der Fall ist. Das Studiendesign selbst war vorbildlich und speziell darauf ausgelegt, das Risiko einer Verzerrung wo immer möglich auszuschließen. Diese Tatsache wurde in mindestens zwei unabhängigen systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bestätigt, die ich beigelegt habe; dort erhielt die Studie einen perfekten modifizierten Cochrane-Score und wurde in	siehe Index 1)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	allen bewerteten Bereichen als sehr geringes Verzerrungspotenzial eingestuft.	
37) 4.2 [S. 6], 4.5 [S. 11], 4.7 [S. 17], 6 [S. 27], Kernaussage (S. v)	4.2 [S. 6], 4.5 [S. 11], 4.7 [S. 17], 6 [S. 27], Kernaussage (S. v) <u>Anmerkung</u> Ich stimme Ihrer Analyse, Ihren allgemeinen Schlussfolgerungen und den daraus resultierenden Gesamtfazits, in keiner Weise zu. Die Qualität der Evidenzbasis, die die Wirksamkeit der TWO2-Therapie bei der Behandlung nicht heilender diabetischer Fußulzera untermauert, ist die beste, die ich im Bereich Diabetes je gesehen habe. Tatsächlich hebt sie sich gerade deshalb von anderen Behandlungsoptionen ab. Dies ist nicht nur meine Meinung, sondern wird durch die zahlreichen und stetig wachsenden führenden Gesundheitstechnologiebewertungen und klinischen Gesellschaften weltweit bestätigt, die ihre Empfehlungen zur Behandlung von DFUs aktualisiert haben und nun die TWO2-Therapie für DFUs empfehlen, die mit der Standardversorgung nicht geheilt werden konnten. Als Ko-Autor der im März 2025 in der Fachzeitschrift Journal of Diabetes and Its Complications publizierten gesundheitsökonomischen Analyse der TWO2-Therapie (Kerr M, Wild D, Edmonds M, Boulton AJM. Cost effectiveness of topical wound oxygen therapy for chronic diabetic foot ulcers. J Diabetes Complications. 2025;39:109016) weise ich darauf hin, dass die von der IWGDF 2023 als fehlend beklagte Kostenwirksamkeitsevidenz nunmehr vorliegt. Das auf Basis der Frykberg-2020-Daten konstruierte Markov-Modell zeigt TWO2 als dominante Intervention: Die Gesamtkosten der diabetischen Fußversorgung über zwei Jahre sind für mit TWO2 behandelte Patienten um £5.038 niedriger als bei Standardversorgung allein, bei gleichzeitigem QALY-Gewinn von 0,07. Die probabilistische Sensitivitätsanalyse über 5.000 Simulationen ergibt eine 81-prozentige Wahrscheinlichkeit der Kosteneffektivität bei einer	Siehe Index 1) und 33)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Zahlungsbereitschaftsschwelle von £25.000/QALY. NICE hat diese Publikation in seiner Surveillance-Entscheidung vom Juli 2025 ausdrücklich als eine von vier Kernevidenzen für die Aktualisierung der Leitlinie NG19 benannt. Der erklärte Begründungsrahmen der eingeschränkten IWGDF-Empfehlung ist damit entfallen. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Ich gehe davon aus, dass Sie nach einer weiteren Überprüfung der veröffentlichten RCT- und Real-World-Evidence-Studien, die TWO2 stützen, und indem Sie keine Schlussfolgerungen aus einem Datensatz ziehen, der eindeutig fehlerhaft zu sein scheint, in Kombination mit allen von Experten abgeleiteten DFU-Leitlinien und Behandlungsempfehlungen zu denselben Schlussfolgerungen wie alle anderen gelangen und nicht nur Ihre fehlerhafte Bewertung aktualisieren, sondern Ihre Schlussfolgerungen und Fazits revidieren, um korrekt festzustellen, dass ein eindeutig nachgewiesener klinischer Nutzen durch die Anwendung der lokal angewendeten hyperbaren Sauerstofftherapie bei DFUs besteht, die mit der Standardversorgung allein nicht geheilt werden konnten, und dass dies zweifellos durch eine umfangreiche und wachsende Evidenzbasis sowie die Aufnahme in zahlreiche evidenzbasierte Leitlinien von Experten weltweit gestützt wird, darunter von der ADA in den USA und NICE (was zur Aufnahme der TWO2-Therapie in das NHS-Rahmenwerk für fortschrittliche Wundversorgung führte) hier im Vereinigten Königreich, was keine geringe Leistung darstellt.	
Gaechter, Bernd / Ambulatorio di Cura ferite EOC (Ente Ospedaliero Cantonale) Ospedale Regionale di Locarno		
38)	Eigene Beobachtungsstudie (2025/2026) Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie beim diabetischen Fußsyndrom mit Ulkus Hintergrund Das diabetische Fußsyndrom (DFS) stellt eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen des Diabetes mellitus dar. Chronische Ulzera sind häufig therapieresistent	Bei der hier beschriebenen Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie ohne Vergleichsgruppe. Sie entspricht somit nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung. Es ergibt sich keine Änderung für den Bericht.

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	und gehen mit einem erhöhten Risiko für Infektionen und Amputationen einher. Die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie (topische Sauerstofftherapie) wird zunehmend als adjuvante Behandlungsoption diskutiert, da sie gezielt Gewebhypoxie adressiert und Heilungsprozesse unterstützen kann. Methodik und Kollektiv In die Beobachtungsstudie wurden Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus eingeschlossen, unter folgenden Bedingungen: • Keine kritische Ischämie • Keine relevante Infektion Therapieprotokoll: • Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie • Durchführung im Wundzentrum oder häuslich • Frequenz: 1–4× pro Woche • Dauer: 30–90 Minuten pro Sitzung • Gesamttherapiedauer: 1–3 Monate Begleittherapie (Standard of Care): • Wundmanagement • Druckentlastung • Infektionskontrolle • ggf. Revaskularisation Patientenzahl: • Bis September 2025: 14 Patient:innen • Ab September 2025: 13 weitere Patient:innen • Gesamt: 27 Patient:innen Ergebnisse Kohorte 1 (n = 14) • Vollständige Abheilung: 10/14 (71 %) • ≥50 % Wundheilung: 3/14 (21 %) • Therapieabbruch (Operation): 1/14 (7 %) Kohorte 2 (n = 13) • Vollständige Abheilung: 11/13 (85 %) • In Heilung (laufende Therapie): 2/13 (15 %) Gesamtauswertung (n = 27) • Vollständige Abheilung: 21/27 (≈78 %)	

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	• Partielle Heilung oder laufende Therapie: 5/27 (≈19 %) • Therapieabbruch: 1/27 (≈4 %) Beobachtungen • Beschleunigte Granulation und Epithelisierung • Besonders wirksam bei initial schlecht heilenden Wunden • Keine klinisch relevanten Infektionen oder Osteomyelitiden im Beobachtungszeitraum • Gute praktische Umsetzbarkeit auch im häuslichen Setting Schlussfolgerung und Vergleich mit publizierten Studien 1. Vergleich mit A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2) in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers: The TWO2 Study Die zitierte randomisierte, doppelblinde Studie zeigt: • Signifikant bessere Heilungsraten bei DFU unter zyklischer druckbasierter topischer Sauerstofftherapie im Vergleich zu Standardtherapie allein • Vorteile sowohl nach 12 Wochen als auch nach 12 Monaten Vergleich zu meinen Daten: • Meine Heilungsrate (~78 %) liegt im Bereich bzw. tendenziell vergleichbar oder hoch im Verhältnis zu publizierten RCT-Ergebnissen • Konsistenz: Beide zeigen klare Überlegenheit der adjuvanten Sauerstofftherapie gegenüber SOC allein	

	• Meine Daten bestätigen die externe Evidenz im klinischen Alltag („real-world setting“) 2. Retrospective Review of 3126 Patients with Chronic Lower Extremity Wounds Treated with Intermittent Topical Oxygen Therapy Die Studie beschreibt: • Effektive, nicht-invasive Therapie • Wirkung auf zentrale Pathomechanismen: ○ Hypoxie ○ Entzündung ○ Ödem • Überlegene Heilungsraten gegenüber populationsbasierten Real-World-Daten Vergleich zu meinen Daten: • Meine Beobachtungen (beschleunigte Granulation, keine Infektionen) unterstützen genau diese Mechanismen • Die hohe Heilungsrate in meinem Kollektiv entspricht den beschriebenen „überlegenen Outcomes“ • Besonders relevant: ähnliche Ergebnisse trotz kleinerem Kollektiv → spricht für robuste klinische Wirksamkeit 3. Vergleich mit surveillance of diabetic foot problems: prevention and management (NICE guidelineNG19) Die zitierte Empfehlung: • Topische Sauerstofftherapie soll als adjuvante Therapie erwogen werden, wenn Heilung stagniert Vergleich zu meinen Daten: • Meine Ergebnisse zeigen Nutzen nicht nur bei stagnierenden, sondern auch generell bei chronischen Wunden • Besonders auffällig: ○ Gute Wirkung bei langsam heilenden Ulzera ○ Keine sicherheitsrelevanten Komplikationen → Meine Daten unterstützen eine frühere Integration in den Behandlungsalgorithmus	
39)	Gesamtbewertung	Siehe Index 38)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	• Meine Beobachtungsstudie bestätigt die Ergebnisse aus: ○ randomisierten kontrollierten Studien ○ großen Kohortenanalysen • Die Heilungsraten sind: ○ klinisch relevant ○ konsistent mit publizierter Evidenz • Zusätzlich liefern meine Daten: ○ praxisnahe Real-World-Evidenz ○ Hinweise auf gute Sicherheit und Umsetzbarkeit Zusammenfassende Schlussaussage Die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie zeigt in meinem Kollektiv eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit als Ergänzung zur Standardtherapie beim diabetischen Fußulkus. Im Vergleich zu internationalen Studien ergibt sich: • Bestätigung der Überlegenheit gegenüber Standardtherapie allein • Übereinstimmung der Wirkmechanismen • vergleichbare oder teilweise höhere Heilungsraten im Real-World-Setting Insgesamt unterstützen meine Daten die zunehmende klinische Bedeutung der topischen Sauerstofftherapie und liefern einen weiteren Baustein für ihre Integration in zukünftige Leitlinien. Text korrigiert mit CHAT-GPT	
Universitätsklinikum Brandenburg Neuruppin (Fr. Hinterseher, Hr. Nelles)		
40)	<u>Anmerkung</u> Stellungnahme zur Zertifizierung der lokalen hyperbaren Sauerstofftherapie (TWO2) im Behandlungskontext von chronischen Wunden, insbesondere im diabetischen Fußsyndrom, im Rahmen des Zertifizierungsverfahrens beim IQWiG Sehr geehrte Damen und Herren, im Rahmen des Zertifizierungsverfahrens für die Anwendung der intermittierenden topischen Sauerstofftherapie (TWO2) bei chronischen Wunden möchten wir die	Fallberichte entsprechen nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung. Es ergibt sich keine Änderung des Berichts.

	positiven Ergebnisse unserer klinischen Erfahrungen hervorheben. 1. Klinische Erfahrung in unserer Einrichtung: In unserer Klinik wurden insgesamt 4 Patienten mit der intermittierenden topischen Sauerstofftherapie behandelt. Die Patienten wurden wie folgt eingeteilt: • 2 Patienten mit venösen Ulzerationen • 1 Patient mit diabetischem Fußsyndrom (DFS) • 1 Patient mit einer atypischen Wunde Die Ergebnisse dieser Behandlungen waren durchweg positiv und spiegeln die Erkenntnisse der RCT Frykberg-Studie wieder: • Bei den venösen Ulzerationen konnten deutliche Fortschritte in der Wundheilung innerhalb kürzester Zeit beobachtet werden. Beide Patienten zeigten eine drastische Verbesserung der Wundgröße sowie eine Reduktion der lokalen Entzündung. Bei einer Patientin wurde parallel ein intravenöses Verfahren angewandt. Die Wundsituation des venösen Ulkus war im Verlauf gebessert, jedoch ist ohne Verordnung der hyperbaren Sauerstofftherapie in der Häuslichkeit eine deutliche Verlangsamung des Heilungsprozesses eingetreten. Es konnte auch eine deutliche Schmerzreduzierung nach wenigen Anwendungen erreicht werden. • Der Patient mit diabetischem Fußsyndrom zeigte im Rahmen der stationär durchgeführten hyperbaren Sauerstofftherapie eine massive Verbesserung der Wunde mit deutlicher Verkleinerung und Reduktion der lokalen Entzündung, sodass sogar von einer operativen Wundversorgung mit gegebenenfalls notwendiger transmetatarsaler Nachamputation abgesehen wurde. Mit der lokalen hyperbaren Sauerstofftherapie wurde im Anschluss an den stationären Aufenthalt für die Häuslichkeit verordnet. Die Krankenkasse lehnte eine Versorgung ab. In den folgenden Verlaufskontrollen in unserer Abteilung zeigte die Wunde eine zunehmende Verschlechterung der Wundsituation. • Der Patient mit der atypischen Wunde (chronische Wunde am Schienbein nach einer offenen Fraktur mit Freiliegendem	
--	--	--

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Knochenanteil) klagte seit bereits 8 Jahren über die nicht heilende Wunde. Diese Wunde zeigte ebenfalls im Rahmen des stationären Aufenthaltes bereits eine deutliche Besserung der Wundsituation. Hier wurde ebenfalls eine Verordnung für die Häuslichkeit vorgenommen. Diese wurde durch die zuständige Unfallkasse genehmigt. Im weiteren Verlauf und im Rahmen der ambulanten Wundkontrollen zeigte die Wunde sich zunehmend gebessert und verkleinert mit deutlicher Heilungstendenz. Nach einer ambulanten Therapie in einem Zeitraum von 3 Monaten war die Wunde so gebessert dass eine erneute Verordnung für weitere 3 Monate erfolgte unter der Annahme dass die Wunde im Rahmen dieses Zeitraumes eine vollständige Epithelialisierung erfahren würde. Damit wird RCT Frykberg Studie bestätigt.	
41)	2. Positive Auswirkungen und Nutzen der Therapie: Die Ergebnisse aus der Anwendung der TWO2-Therapie bei den genannten Patienten stimmen mit den positiven Befunden aus den internationalen Studien überein und belegen die Wirksamkeit der Behandlung bei chronischen und schwer heilenden Wunden. Zu den wichtigsten Vorteilen der Therapie zählen aus unserer Sicht: • Beschleunigte Wundheilung: Die Therapie fördert eine schnellere Granulation und Epithelialisierung, was zu einer signifikanten Reduktion der Heilungsdauer führt. • Reduktion von Infektionen: Durch die antibakterielle Wirkung des hoch konzentrierten Sauerstoffs konnte bei allen behandelten Patienten eine signifikante Reduktion der Infektionsraten erzielt werden.	Siehe Index 40)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	• Verringerung der Amputationsrate: Besonders bei Patienten mit diabetischen Fußwunden ist die Anwendung von TWO2 von entscheidender Bedeutung, um das Risiko von Amputationen zu minimieren. • Steigerung der Lebensqualität der Patienten: Neben den rein medizinischen Vorteilen zeigt sich eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, da die Therapie zu einer schnelleren Heilung und einer Reduktion der Schmerzen beiträgt.	
42)	3. Schlussfolgerung: Die intermittierende topische Sauerstofftherapie (TWO2) hat sich in unseren klinischen Erfahrungen als äußerst vielversprechend erwiesen, insbesondere bei Patienten mit chronischen und schwer heilenden Wunden, darunter venöse Ulzerationen und diabetisches Fußsyndrom. Die positiven Ergebnisse aus internationalen Studien und unsere eigenen praktischen Erfahrungen sprechen für die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapie. Daher empfehlen wir die Aufnahme der TWO2-Therapie in die Richtlinien für die Behandlung von chronischen Wunden und diabetischem Fußsyndrom. Wir sind überzeugt, dass die TWO2-Therapie eine wertvolle Ergänzung zu bestehenden Behandlungsoptionen darstellt und wünschen uns eine zügige Anerkennung und Zertifizierung dieser innovativen Methode durch das IQWiG/GBA.	Siehe Index 40)
Ingenieur- und Sachverständigenbüro Hilfsmittelexperte (Hr. Kamps)		
43)	Der Vorbericht N25-05 bildet die seit 2025 eingetretene internationale Evidenz- und Leitlinienentwicklung zur topischen Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus nicht hinreichend ab. Dies betrifft insbesondere die Abschnitte A4.1 und A4.2 sowie mittelbar die Einordnung des Potenzials in Abschnitt 5.1.3. Dem IQWiG ist zwar zuzugeben, dass viele externe Bewertungen nicht ausschließlich HCPO, sondern die topische Sauerstofftherapie als Oberbegriff betrachten. Daraus folgt jedoch nicht, dass diese Unterlagen für die Bewertung nahezu folgenlos bleiben dürfen. Genau das geschieht im Vorbericht aber der Sache nach.	siehe Index 33)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Diese Engführung ist methodisch nicht überzeugend. Wenn sich der internationale Erkenntnisstand in HTA-Berichten, Leitlinienüberprüfungen und Fachgesellschaftsempfehlungen erkennbar in Richtung einer positiven oder jedenfalls ausdrücklich erwägungsbedürftigen Einordnung topischer Sauerstofftherapie entwickelt, kann dieser Befund im Abschlussbericht nicht auf den Hinweis reduziert werden, die Unterlagen betreffen nicht ausschließlich HCPO. Eine Nutzenbewertung darf die fehlende vollständige Deckungsgleichheit der Fragestellung nicht mit praktischer Irrelevanz verwechseln. Hinzu kommt, dass sich der Vorbericht in A4.1 ausdrücklich mit anderen systematischen Übersichten und in A4.2 ausdrücklich mit internationalen Leitlinien vergleicht. Wenn das IQWiG diese Vergleichsebene selbst eröffnet, muss es neue, einschlägige und unabhängige internationale Dokumente auch inhaltlich ernsthaft verarbeiten. Das betrifft hier insbesondere den NICE-Surveillance-Report vom Juli 2025 und das ECRI-Assessment vom Juni 2025. Beide Unterlagen sind jünger als die reguläre Recherche des Vorberichts und deshalb geradezu typischer Gegenstand eines Anhörungsverfahrens.	
44)	Die vorliegende Stellungnahme wird auf der Grundlage von drei Publikationen eingereicht, die nach dem Literaturrecherche-Stichtag des IQWiG erschienen sind und dem IQWiG im Rahmen dieses Anhörungsverfahrens erstmals zur Kenntnis gebracht werden. Es handelt sich um: (1) das Clinical Evidence Assessment des ECRI Institute zur topischen Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus vom Juni 2025 [1]; (2) den Exceptional Surveillance Report des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zur Leitlinie NG19 „Diabetic foot problems: prevention and management“ vom Juli 2025 [2]; (3) eine großangelegte retrospektive Versorgungsstudie mit 3.126 Patienten mit chronischen Wunden der unteren Extremität,	siehe Index 10) und 33)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	die ausschließlich mit dem TWO2-Gerät (AOTI Ltd.) behandelt wurden (Lohr et al., JVSVI 2026) [3], sowie (4) die erste publizierte gesundheitsökonomische Analyse der TWO2-Therapie bei chronischen diabetischen Fußulzera (Kerr M, Wild D, Edmonds M, Boulton AJM. J Diabetes Complications. 2025;39:109016) [4]. Diese Publikationen sind in mehrfacher Hinsicht von erheblicher Bedeutung für die Bewertung der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie (HCPO) im Rahmen des vorliegenden Verfahrens: Sie verändern die internationale Evidenz- und Leitliniensituation substanziell, sie adressieren das TWO2-Gerät von AOTI ausdrücklich und beziehen die Studie Frykberg 2020 als zentralen Bestandteil ihres Evidenzrahmens ein, und sie belegen die Effektivität der HCPO in einem Versorgungsrahmen, der weit über das kontrollierte Studiensetting hinausgeht. Kerr et al. 2025 [4] ist aus folgendem Grund für das vorliegende Verfahren besonders bedeutsam: NICE benennt diese Publikation in seiner Surveillance-Entscheidung vom Juli 2025 ausdrücklich als eine von vier Kernevidenzen für die Leitlinienaktualisierung. Zugleich hat die IWGDF ihre Empfehlung 2023 ausdrücklich mit dem Fehlen von Kostenwirksamkeitsdaten begründet ('only a conditional recommendation was made because there was a lack of evidence on cost-effectiveness'). Die Veröffentlichung von Kerr et al. 2025 nach dem Recherchestichtag des Vorberichts bedeutet damit, dass der erklärte Einschränkungsgund der einzigen derzeit vorliegenden internationalen Leitlinienempfehlung seit März 2025 entfallen ist – ein Umstand, der im Abschlussbericht ausdrücklich zu würdigen ist.	
45) A4.1 [S. 68]	Die Stellungnahme bezieht sich auf die Abschnitte A4.1 [S. 68], A4.2 [S. 68] und auf die Potenzialableitung in Abschnitt 5.1 [S. 24–26] des Vorberichts N25-05. <u>Anmerkung</u> Der Vorbericht hält fest, keine der herangezogenen systematischen Übersichten	siehe Index 33)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	bilde die Fragestellung vollumfänglich ab, weil unterschiedliche TOT-Modalitäten zusammen betrachtet würden. Diese Feststellung mag formal zutreffen. Inhaltlich ist sie aber unvollständig, weil sie die Konsequenz der neueren Evidenzlage verfehlt: International wird topische Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus inzwischen gerade nicht mehr als bloß spekulativer Ansatz behandelt, sondern als klinisch relevante adjunctive Option, die in aktuellen HTA- und Leitlinienkontexten ausdrücklich berücksichtigt wird. ECRI bewertet die topische Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus im Juni 2025 insgesamt als „favorable“ und weist für den Endpunkt „complete wound healing“ eine Evidenzsicherheit von „moderate“ aus. ECRI beschreibt TOT zudem als wirksame und sichere Zusatzbehandlung zur Standardversorgung, die im häuslichen Umfeld eingesetzt werden kann. Diese Aussagen betreffen zwar den TOT-Oberbegriff. Sie sind aber für die hier streitige Frage hoch relevant, weil sie zeigen, dass eine unabhängige HTA-nahe Bewertung die Evidenzbasis inzwischen günstiger einstuft, als dies aus dem Vorbericht hervorgeht. Besonders bedeutsam ist, dass ECRI die aktuelle Leitlinienlage zusammenfasst und dabei nicht nur einen allgemeinen Trend, sondern konkrete positive Aussagen wiedergibt. Für die ADA 2025 referiert ECRI, dass bei chronischen diabetischen Fußulzera, die unter optimaler Standardversorgung nicht abheilen, adjunctive, in randomisierten Studien geprüfte fortgeschrittene Verfahren erwogen werden sollen, darunter ausdrücklich topische Sauerstofftherapie, mit Evidenzgrad A. Für die WHS 2023 referiert ECRI die Aussage, topischer Sauerstoff erhöhe die Heilungsrate und verkürze die Heilungszeit, mit Level I. Zudem referiert ECRI die IWGDF-2023-Empfehlung, topische Sauerstofftherapie bei DFU als Zusatz zur Standardversorgung zu erwägen, wenn Standardversorgung allein versagt und entsprechende Ressourcen vorhanden sind. Damit ist der methodische Kernpunkt klar: Die internationale Evidenz- und	

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Leitlinienentwicklung hat sich seit den älteren Bewertungen substanziell verschoben. Der Abschlussbericht kann daher nicht bei einer bloßen Distanzierung wegen fehlender Modalitätstrennung stehen bleiben. Er muss ausdrücklich anerkennen, dass die externe Evidenzlage die klinische Relevanz topischer Sauerstofftherapie insgesamt inzwischen deutlich stärker stützt und dass dies jedenfalls die Plausibilität, Anschlussfähigkeit und Gewichtung der HCPO-Bewertung beeinflusst. Andernfalls verengt der Bericht die externe Evidenzlage künstlich. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Abschnitt A4.1 ist im Abschlussbericht dahingehend zu ergänzen, dass das ECRI Institute (Juni 2025) als industrieunabhängige HTA-Organisation auf Basis von drei systematischen Reviews (Sun 2022, OuYang 2024, Chen 2024) zu einer explizit günstigen Gesamtbewertung der TOT mit moderater Evidenzsicherheit für den Endpunkt vollständiger Wundverschluss gelangt. Diese Reviews schließen Frykberg 2020 ein und belegen damit die Tragfähigkeit einer auf TOT bezogenen Gesamtschau unter Einschluss von HCPO-Studiendaten. Die Differenzierung zwischen HCPO und CDO ist für den IQWiG-Methodenrahmen nachvollziehbar, rechtfertigt jedoch keine vollständige Ausblendung der positiven internationalen Gesamtbewertung. Zwar beziehen sich die internationalen systematischen Übersichten überwiegend auf die topische Sauerstofftherapie insgesamt und nicht ausschließlich auf die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie. Daraus folgt jedoch nicht, dass sie für die vorliegende Bewertung ohne wesentliche Aussagekraft wären. Neuere unabhängige Bewertungen zeigen vielmehr, dass topische Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus international zunehmend positiv eingeordnet wird. Das ECRI Clinical Evidence Assessment vom Juni 2025 bewertet die topische Sauerstofftherapie insgesamt als günstig und weist für den Endpunkt vollständiger Wundverschluss eine moderate Evidenzsicherheit aus. Darüber hinaus referiert ECRI aktuelle Leitlinien, in denen topische Sauerstofftherapie bei	

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	ausbleibender Heilung unter Standardversorgung ausdrücklich als erwägenswerte adjunctive Option genannt wird. Diese Unterlagen ersetzen keine modalitätsspezifische HCPO-Auswertung, sind aber als gewichtige externe Kontextinformation in der Bewertung zu berücksichtigen.	
46) A 4.2 [S. 68]	<u>Anmerkung</u> Die Passage des Vorberichts zum Vergleich mit internationalen Leitlinien ist in ihrer derzeitigen Form zu defensiv und sachlich überholt. NICE hat im Juli 2025 entschieden, die Leitlinie NG19 zu aktualisieren, um topische Sauerstofftherapie als adjunctive Behandlung bei diabetischem Fußulkus zu berücksichtigen, wenn die Heilung unter Standardversorgung nicht fortschreitet. Schon diese Entscheidung zeigt, dass die internationale Leitlinienlage den Stellenwert der Methode inzwischen anders einordnet, als es die knappe Darstellung des Vorberichts erkennen lässt. Dabei ist besonders wichtig, dass NICE die Modalitätsfrage nicht ignoriert, sondern ausdrücklich beschreibt. Der Surveillance-Report nennt verschiedene Formen topischer Sauerstofftherapie, darunter kontinuierliche Systeme, Systeme mit niedrigem konstantem Druck und „higher cyclically pressurised and humidified delivery in a contained extremity chamber“. Mit anderen Worten: Die Leitlinienüberprüfung war sich der Heterogenität der TOT-Modalitäten bewusst und hat dennoch eine Aktualisierung zugunsten einer Berücksichtigung topischer Sauerstofftherapie beschlossen. Genau deshalb trägt der Einwand fehlender vollständiger Modalitätstrennung die starke Zurückhaltung des Vorberichts nicht. Weiter hat NICE die Entscheidung zur Aktualisierung nicht auf eine isolierte Einzelbeobachtung gestützt, sondern auf eine neue Evidenz- und Kontextlage. Der Report verweist auf randomisierte Evidenz, auf systematische Reviews und Metaanalysen, auf Kostenwirksamkeitsdaten, auf Yellin 2022 sowie ausdrücklich auf die ADA-Standards 2025. Die Prüfung erfolgte nach NICE-typischem Verfahren unter Einbeziehung von	siehe Index 10) und 33)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Literaturrecherche, ökonomischen Aspekten, Topic-Expert-Feedback, Leitlinienabgleich und Recherche laufender Forschung. Dies ist keine randständige Erwähnung, sondern ein formeller Leitlinienaktualisierungsprozess. Zu den von NICE ausdrücklich als Evidenzgrundlage der Surveillance-Entscheidung benannten Unterlagen gehört auch Kerr et al. 2025 [4]. Diese Publikation ist für die vorliegende Bewertung aus einem spezifischen methodischen Grund von Bedeutung: Die IWGDF hatte ihre Empfehlung 2023 ausdrücklich auf 'conditional' begrenzt und als Begründung das Fehlen von Kostenwirksamkeitsdaten angeführt. Kerr et al. 2025 schließt genau diese Lücke. Das auf Basis der Frykberg-2020-RCT-Daten konstruierte Markov-Modell zeigt TWO2 als dominante Intervention: kostensparend (Nettovorteil £5.038/Patient über 2 Jahre) bei gleichzeitigem QALY-Gewinn (0,07/Patient). Die probabilistische Sensitivitätsanalyse (5.000 Monte-Carlo-Simulationen) ergibt eine 81-prozentige Kosteneffektivitätswahrscheinlichkeit bei WTP £25.000/QALY. In allen 24 deterministischen Sensitivitätsszenarien bleibt TWO2 QALY-steigernd. Für den deutschen GKV-Kontext ist diese Analyse transferierbar: Die von der Eurodiale-Studie erhobenen DFU-Versorgungskosten in sieben europäischen Ländern (Prompers et al. 2008) liegen in vergleichbarer Größenordnung wie die im Kerr-Modell verwendeten NHS-Kostensätze, was die Grundaussage auf das deutsche Versorgungssystem übertragbar macht. Der Vorbericht sollte daher nicht mehr sinngemäß nahelegen, ein Vergleich mit internationalen Leitlinien sei wegen des TOT-Oberbegriffs nur eingeschränkt sinnvoll. Richtig ist vielmehr: Die internationalen Leitlinien sind nicht deckungsgleich mit der HCPO-spezifischen Fragestellung, sie sind aber für die Einordnung des aktuellen medizinischen Erkenntnisstandes hoch relevant. Wer diesen Punkt im Abschlussbericht nur formal behandelt, unterschätzt die tatsächliche	

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Verschiebung der internationalen Bewertungslage. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Abschnitt A4.2 ist im Abschlussbericht zu revidieren. Die pauschale Feststellung, dass ein Vergleich mit internationalen Leitlinien nicht möglich sei, ist nach dem Erscheinen des NICE Exceptional Surveillance Reports (Juli 2025) nicht mehr zutreffend. NICE hat die Studie Frykberg 2020 (HCPO/TWO2) als ausreichende Evidenzbasis für eine Leitlinienaktualisierung von NG19 anerkannt. Das IQWiG stuft dieselbe Studie als nicht verwertbar ein. Diese fundamentale Divergenz in der Bewertung ein- und derselben Pivotstudie durch zwei renommierte HTA-Institutionen ist im Abschlussbericht explizit zu benennen, zu begründen und unter Angabe der methodischen Unterschiede zu erläutern. Mindestens ist darzustellen, dass die IWGDF-Leitlinie 2023 (Conditional; Low), die NICE-Entscheidung (Juli 2025) und das ECRI CEA (Favorable; Moderate) unabhängig voneinander zu einer günstigen Gesamtbewertung der TOT einschließlich HCPO gelangen. Darüber hinaus ist im Abschlussbericht zu benennen, dass der von der IWGDF 2023 als fehlend beklagte Evidenztyp zur Kostenwirksamkeit mit Kerr et al. 2025 nunmehr in Form einer begutachteten Publikation vorliegt und von NICE als Evidenzbasis für eine formelle Leitlinienaktualisierung anerkannt wurde. Das IQWiG wäre damit gehalten zu erörtern, ob und in welchem Umfang dieser neue Evidenztyp die Einordnung der internationalen Leitlinienlage verändert – und insbesondere, ob der erklärte Begründungsrahmen der eingeschränkten IWGDF-Empfehlung weiterhin trägt.	

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Ein direkter Leitlinienabgleich ist aufgrund der häufigen Bezugnahme auf die topische Sauerstofftherapie insgesamt nur eingeschränkt möglich. Dies entbindet jedoch nicht von der Pflicht, die aktuelle internationale Leitlinienentwicklung sachgerecht zu würdigen. Insbesondere der NICE Exceptional Surveillance Report vom Juli 2025 differenziert verschiedene TOT-Modalitäten ausdrücklich und kommt dennoch zu dem Ergebnis, dass die Leitlinie NG19 aktualisiert werden soll, um topische Sauerstofftherapie als adjunctive Behandlungsoption bei diabetischem Fußulkus zu berücksichtigen, wenn die Heilung unter Standardversorgung nicht fortschreitet. Diese Entwicklung ist als relevanter externer Referenzpunkt des aktuellen Erkenntnisstandes im Abschlussbericht ausdrücklich darzustellen.	
47) 5.1 [S. 19ff]; 5.1.3 [S. 26] Potenzialableitung	<u>Anmerkung</u> Die Potenzialableitung des Vorberichts ist im Ergebnis nicht zu niedrig, wohl aber in ihrer Begründung zu schmal. Der Bericht stützt das Potenzial im Wesentlichen auf die retrospektiv vergleichende Studie Yellin 2022. Das ist angesichts des eigenen methodischen Ansatzes nachvollziehbar. Es ist aber nicht mehr vollständig, weil seit der Potenzialbewertung E25-01 und dem Berichtsplan zusätzliche, unabhängige und für die Potenzialfrage relevante Unterlagen vorliegen. Bereits E25-01 hatte das Potenzial der Methode bejaht. Seitdem ist die externe Evidenz- und Leitlinienlandschaft weiter zu ihren Gunsten fortgeschritten. Zu diesen zusätzlichen Unterlagen gehören erstens die NICE-Entscheidung zur Leitlinienaktualisierung und zweitens das ECRI-Assessment mit günstiger Gesamtbewertung der topischen Sauerstofftherapie bei DFU. Drittens liegt mit Lohr et al. 2026 eine groß angelegte retrospektive Versorgungsstudie vor, die nach dem eingereichten Entwurf 3.126 Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden der unteren Extremität umfasst und für die DFU-Subgruppe eine Heilungsrate von 63,3 % sowie eine Retreatmentrate von 3 % bei einem mittleren Follow-up von 14,3 Monaten	siehe Index 10) und 33)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	berichtet. Auch wenn diese Studie keine randomisierte Vergleichsstudie ist, erweitert sie den Versorgungsrahmen deutlich und dokumentiert, dass die Methode nicht nur unter hochselektiven Bedingungen, sondern in einem breiten, komorbiden Versorgungskollektiv eingesetzt wird. Gerade für die Potenzialfrage nach § 137e SGB V ist dies erheblich. Es geht an dieser Stelle nicht um den abschließenden Nutznachweis, sondern darum, ob ein tragfähiger Anhalt für eine klinisch relevante Behandlungsalternative besteht. Wenn sich retrospektive Vergleichsdaten, groß angelegte Versorgungsdaten, eine aktuelle HTA-Bewertung und eine formelle Leitlinienaktualisierung in dieselbe Richtung bewegen, ist es methodisch unzureichend, das Potenzial fast ausschließlich auf Yellin 2022 zu verengen. Der Abschlussbericht sollte deshalb deutlicher herausarbeiten, dass das Potenzial der Methode inzwischen auf einer breiteren Grundlage ruht als noch in der Potenzialbewertung E25-01. Eine weitere Folge betrifft die Einordnung der Erprobungsperspektive. Wenn NICE die Methode bereits in einen Leitlinienaktualisierungsprozess überführt und ECRI die Evidenz für vollständigen Wundverschluss insgesamt als moderat einstuft, kann dies jedenfalls nicht folgenlos für die weitere Ausgestaltung einer möglichen Erprobungsstudie bleiben. Das betrifft insbesondere die Frage, ob der Abschlussbericht die Methode weiterhin eher defensiv als randständige Option darstellt oder ob er anerkennt, dass hier eine international anschlussfähige, praktisch einsetzbare und inzwischen mehrfach positiv kontextualisierte Therapieform vorliegt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die Ableitung eines Potenzials der Methode wird durch nachträglich eingereichte, im regulären Recherchezeitraum noch nicht verfügbare Unterlagen zusätzlich gestützt. Hierzu zählen der NICE Exceptional Surveillance Report vom Juli 2025 mit Entscheidung zur Aktualisierung der Leitlinie NG19 zugunsten einer Berücksichtigung	

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	topischer Sauerstofftherapie als adjunctive Behandlungsoption, das ECRI Clinical Evidence Assessment vom Juni 2025 mit günstiger Gesamtbewertung der topischen Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus sowie ergänzende Versorgungsdaten aus einer groß angelegten retrospektiven Studie mit dem TWO2-System. Diese Unterlagen ersetzen keine modalitätsspezifische randomisierte HCPO-Nutzenbewertung, verbreitern aber die Grundlage der Potenzialableitung erheblich und sind daher im Abschlussbericht ausdrücklich einzubeziehen. Die Potenzialableitung in Abschnitt 5.1 ist im Abschlussbericht um den Verweis auf die Versorgungsstudie Lohr et al. (JVSVI 2026) zu ergänzen. Diese Studie bestätigt und erweitert die aus Yellin 2022 abgeleiteten Potenzialhinweise erheblich und dokumentiert auf Basis von 3.126 Patienten und einer DFU-Heilungsrate von 63,3% die therapeutische Wirksamkeit der TWO2-Therapie in der Versorgungsrealität. Darüber hinaus ist im Abschlussbericht zu erörtern, ob diese Studienlage – insbesondere in Verbindung mit dem NICE-Leitlinienupdate und dem ECRI-Assessment – Auswirkungen auf die Ausgestaltung der möglichen Erprobungsstudie nach §137e SGB V hat, insbesondere hinsichtlich des Studiendesigns, der Endpunktauswahl und des Patientenkollektivs.	
48)	Zusammenfassende Schlussbemerkung Der Vorbericht unterschätzt nicht zwingend das Vorliegen eines Potenzials, wohl aber die Breite der inzwischen vorhandenen externen Stützung dieses Potenzials. Gerade darin liegt das Defizit. Die seit 2025 erschienenen Unterlagen zeigen eine klare internationale Bewegung: unabhängige HTA-nahe Bewertung günstig, Leitlinienaktualisierung eingeleitet, Fachgesellschaftsempfehlungen positiv oder erwägend, ergänzende Real-World-Daten erweitert. Diese Entwicklung muss im Abschlussbericht sichtbar werden. Andernfalls entsteht der unzutreffende Eindruck, die Methode bewege sich international weiterhin in einem weitgehend ungeklärten Randbereich. Dafür geben die vorliegenden Unterlagen gerade keinen tragfähigen Anhalt.	siehe Index 33)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Manu, Chris		
49) 4.2 [S. 6], 4.7 [S. 17], 6 [S. 27], Kernaussage (S. v)	<u>Anmerkung</u> Übersetzt: Ihre Schlussfolgerung: „Keine Hinweise auf Nutzen oder Schaden durch lokal angewendete hyperbare Sauerstofftherapie bei DFU ableitbar: Es lagen unzureichende und unzuverlässige Daten vor“ ist sowohl wissenschaftlich als auch sachlich falsch. Die doppelblinde, placebokontrollierte RCT von Frykberg 2020, die in der führenden, von Fachkollegen begutachteten Fachzeitschrift Diabetes Care veröffentlicht wurde und bei der unsere Einrichtung die federführende britische Einrichtung war, belegt eindeutig eine überwältigende klinische Wirksamkeit bei der vollständigen Heilung von DFU, bei denen die Standardversorgung versagt hat, sowohl nach 12 Wochen als auch – einzigartig – nach 12 Monaten. Diese Studie wurde auf der Tagung der International Society of the Diabetic Foot 2023 in Den Haag, Niederlande, als eine der vier besten Studien ausgezeichnet, die in den vorangegangenen vier Jahren veröffentlicht wurden (Dokument [1]). Dort wurde sie von ihrem Hauptautor, Dr. Robert Frykberg, vorgestellt. Infolgedessen aktualisierte die International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) – weitgehend auf der Grundlage der Qualität dieser Studie und auf derselben internationalen DFU-Expertenkonferenz – ihre Leitlinien und nahm Empfehlungen für den Einsatz von lokalem topischem Sauerstoff bei der Behandlung von DFUs auf. Anbei finden Sie PDF-Literatur (Dokumente [1] bis [4]), die diese Fakten untermauert. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Ihre Analyse und Schlussfolgerung sollten aktualisiert werden, um die enorme Menge an durchweg positiven Belegen, die zahlreichen von Experten erarbeiteten internationalen Leitlinien und insbesondere die hochwertige Frykberg-Studie genau widerzuspiegeln, die alle darauf hindeuten, dass es klare Hinweise auf einen Nutzen der lokal angewendeten hyperbaren Sauerstofftherapie bei DFU gibt.	siehe Index 1) und 33)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
50) A 4.2 [S. 68]	<u>Anmerkung</u> Ich stimme Ihrer Schlussfolgerung nicht zu, dass „ein Leitlinienvergleich nicht möglich ist: Internationale Leitlinienempfehlungen (IWGDF, ADA, WHS, S3-Leitlinie) beziehen sich auf TOT als Ganzes, nicht speziell auf HCPO; die S3-Leitlinie enthält ausschließlich Aussagen zu CDO.“ Die von führenden Experten getragenen Leitlinien der IWGDF, ADA, WHS und die aktuellen NICE-Leitlinien zur Behandlung von DFU enthalten alle Empfehlungen für den Einsatz von topischem Sauerstoff bei der Behandlung von DFU, die mit Standardversorgung nicht geheilt werden konnten. Diese Empfehlungen schließen die HCPO-Evidenz nicht aus, sondern basieren im Gegenteil weitgehend auf deren Einbeziehung, die allgemein als die robusteste und qualitativ hochwertigste Evidenz aller topischen Sauerstoffansätze hervorgehoben wurde. Insbesondere die jüngste Aktualisierung der NICE-Leitlinien zur Behandlung von DFU hebt hervor, dass die Empfehlung auf den RCT-, RWE- und Health-Quity-Studien basiert, die ausschließlich das HCPO-TWO2-Gerät betreffen. Anbei finden Sie PDF-Literatur, die diese Fakten untermauert (Dokumente [1] bis [4]). Besonders relevant ist in diesem Zusammenhang, dass NICE in seiner Surveillance-Entscheidung nicht nur die Frykberg-2020-RCT, die Yellin-2022-Studie und die systematischen Übersichten als Evidenzgrundlage benennt, sondern ausdrücklich auch eine Kostenwirksamkeitsanalyse: Kerr M, Wild D, Edmonds M, Boulton AJM. Cost effectiveness of topical wound oxygen therapy for chronic diabetic foot ulcers. J Diabetes Complications. 2025;39:109016. Diese Studie, die auf den klinischen Ergebnisdaten der Frykberg-2020-RCT aufbaut, belegt TWO2 als dominante Intervention: kostensparend (Nettovorteil £5.038 je Patient über 2 Jahre) und qualitätsbereinigte Lebensjahre steigernd (QALY-Gewinn 0,07) gegenüber der Standardversorgung. Die IWGDF hatte ihre Empfehlung 2023	siehe Index 1) und 33)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	ausdrücklich mit dem Fehlen genau dieser Art von Kostenwirksamkeitsdaten begründet. Dieser Mangel ist nunmehr behoben. Das IQWiG, das in A4.2 auf die eingeschränkte IWGDF-Empfehlung verweist, wäre gehalten, im Abschlussbericht zu erörtern, ob und in welchem Umfang die nunmehr vorliegenden Kostenwirksamkeitsdaten die Einordnung der internationalen Leitlinienentwicklung verändern. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Ihre Analyse und Schlussfolgerung sollten aktualisiert werden, um die Position all dieser DFU-Fachgesellschaften und -Organisationen korrekt widerzuspiegeln, und ich schlage vor, den Wortlaut wie folgt zu ändern: Mehrere weltweit führende Expertenleitlinien (IWGDF, ADA, WHS, NICE usw.) empfehlen den Einsatz von HCPO bei der Behandlung von DFU, die mit der Standardversorgung allein nicht geheilt werden konnten	
Rheinlandklinikum Dormagen (Hr. Pintér, Hr. Riedel, Hr. Schlüter)		
51) 4.7 [S. 15–18], 5.1.3 [S. 25–26], 5.1.4 [S. 26], A4.3 [S. 68]	<u>Anmerkung</u> Aus Sicht einer gefäßchirurgischen Klinik im Krankenhaus mit regelmäßiger, zahlreicher Behandlung von Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußsyndrom und chronischen Wunden stellt die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie mit dem TWO2-System eine klinisch relevante Therapieoption dar. Die Beurteilung eines diabetischen Fußulkus erfolgt in unserem Alltag nicht isoliert, sondern immer im Gesamtkontext von Perfusion, Revaskularisationsmöglichkeit, Infektionskontrolle, Débridement, Druckentlastung und strukturierter lokaler Wundbehandlung. Vor diesem Hintergrund haben wir TWO2 als Bestandteil eines multimodalen Behandlungskonzeptes kennengelernt und die beobachteten Effekte als klinisch nachvollziehbar erlebt. Eine formale statistische Auswertung unseres eigenen Kollektivs liegt bislang nicht vor. Gleichwohl haben wir bei diversen Patientinnen und Patienten mit chronischen Ulzerationen, insbesondere mit diabetischen Fußulzera, Versorgungserfahrungen gesammelt, die aus unserer Sicht eine	siehe Index 33)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	belastbare klinische Einordnung erlauben. Diese Stellungnahme versteht sich daher bewusst nicht als methodische Detailkritik einzelner Studien, sondern als Einschätzung aus der Perspektive der behandelnden Ärztinnen und Ärzte im Krankenhaus. Gerade in dieser Perspektive teilen wir die klinische Gesamteinordnung des Vorberichts nicht uneingeschränkt. Das IQWiG selbst hält die Methode für potenzialtragend und leitet dieses Potenzial ausdrücklich aus den Endpunkten ‚Amputation‘ und ‚wundassoziierte Hospitalisierung‘ ab; zudem wird eine Erprobungsstudie im deutschen Versorgungskontext als grundsätzlich gut durchführbar eingeschätzt [1]. Bei Patientinnen und Patienten mit diabetischen Fußulzera steht für uns zunächst die vaskuläre Situation im Vordergrund. Wo eine Revaskularisation sinnvoll und technisch möglich ist, wird sie selbstverständlich in das Behandlungskonzept integriert. Wenn sich trotz optimierter Perfusion, adäquater Infektionsbehandlung, wiederholtem Débridement, konsequenter Druckentlastung und leitliniengerechter lokaler Therapie weiterhin ein protrahierter Heilungsverlauf zeigt, erleben wir TWO2 als sinnvolle additive Therapie. In den Fällen, in denen ein relevantes Revaskularisationspotenzial nicht mehr besteht oder bereits ausgeschöpft ist, kann der Therapie aus unserer Sicht darüber hinaus ein wesentlicher Stellenwert innerhalb des verbleibenden Behandlungskonzeptes zukommen. Gerade bei chronifizierten diabetischen Fußulzera haben wir den Eindruck gewonnen, dass sich unter TWO2 klinisch relevante Verbesserungen einstellen können, die mit den publizierten Endpunkten gut vereinbar sind. Wir beobachten eine günstigere Heilungstendenz, eine frühere und stabilere Granulationsbildung sowie einen mitunter deutlich beschleunigten beziehungsweise insgesamt wahrscheinlicheren Wundverschluss. Darüber hinaus sehen wir im Verlauf vielfach eine deutliche Reduktion von Wundschmerzen, einen Rückgang lokaler Entzündungszeichen, eine günstigere	

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Wundbettqualität, eine verminderte bakterielle Besiedelungstendenz, einen hohen subjektiven Nutzen aus Sicht der Patientinnen und Patienten sowie bei einzelnen Betroffenen einen begleitenden Entstauungseffekt an der unteren Extremität. Diese Beobachtungen ersetzen keine formale Auswertung, sie sind aber aus klinischer Sicht relevant und stimmen in ihrer Richtung mit der publizierten Evidenz überein [2–6]. Besonders relevant ist aus unserer Sicht, dass das IQWiG selbst die Endpunkte ‚Amputation‘ und ‚wundassoziierte Hospitalisierung‘ als potenzialtragend ansieht [1]. Gerade diese Endpunkte sind im klinischen Alltag entscheidend. Für Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus geht es eben nicht nur um Flächenrückgang einer Wunde, sondern um den Erhalt der Extremität, die Vermeidung stationärer Eskalationen und die Wiederherstellung von Mobilität. In der Real-World-Studie von Yellin et al. wurden in propensity-score-gematchten Kohorten unter TWO2 82 % weniger Hospitalisierungen und 73 % weniger Amputationen berichtet; zudem ergab die logistische Regression ein nahezu neunfach höheres Risiko für Hospitalisierung und ein nahezu fünffach höheres Risiko für Amputation in der Gruppe ohne TWO2 [3]. Zusätzlich werden diese Beobachtungen durch neuere Versorgungsdaten gestützt. In der großen retrospektiven Analyse von Lohr et al. mit insgesamt 3.126 Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden umfasste die DFU-Subgruppe 2.257 Fälle; für diese Gruppe wurden eine Heilungsrate von 63,3 %, eine mittlere Heilungszeit von 4,2 Monaten und eine Retreatmentrate von 3 % berichtet [4]. Auch diese Daten ersetzen keine randomisierte Studie, sie zeigen aber, dass die positiven Signale nicht auf ein einziges Setting beschränkt sind, sondern sich auch im breiteren Versorgungsalltag wiederfinden. Hinzu kommt die internationale Einordnung der Methode. NICE hat 2025 entschieden, die Leitlinie NG19 zu aktualisieren und topische Sauerstofftherapie als adjunktive Behandlung bei diabetischem Fußulkus zu berücksichtigen, wenn unter Standardversorgung kein	

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	ausreichender Heilungsfortschritt eintritt [5]. Auch das unabhängige ECRI bewertet topische Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus insgesamt als „Favorable“ und sieht für den Endpunkt vollständige Wundheilung einen Vorteil gegenüber Standardversorgung bei moderater Evidenzsicherheit; in der zusammenfassenden Bewertung heißt es ausdrücklich, dass TOT zusätzlich zur Standardversorgung die Heilung diabetischer Fußulzera verbessert [6]. Schließlich ist aus unserer Sicht auch die Betroffenenperspektive bedeutsam. Der Vorbericht selbst hält fest, dass die Mobilität der Betroffenen durch Druckentlastung und die Langwierigkeit des Heilungsverlaufs erheblich beeinträchtigt sein kann und dass dem vollständigen Wundverschluss daher eine besondere praktische Relevanz zukommt [1]. Genau dies erleben wir im klinischen Alltag. Wenn unter TWO2 Schmerzen nachlassen, die Wunde klinisch ruhiger wird, lokale Infektzeichen zurückgehen und ein Wundverschluss wahrscheinlicher wird, dann ist dies für die Betroffenen nicht nur ein abstrakter Messwert, sondern eine konkrete Verbesserung ihrer Lebensqualität, ihres Alltags und ihrer Perspektive auf einen erfolgreichen Extremitätenerhalt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Wir regen an, im Abschlussbericht deutlicher zwischen der formalen Nichtableitbarkeit eines Nutznachweises im engen methodischen Sinn und der klinischen Einordnung der Methode im Versorgungskontext zu unterscheiden. Aus unserer Sicht sollte berücksichtigt werden, dass die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei schwer heilenden diabetischen Fußulzera eine klinisch relevante Ergänzung der Standardtherapie darstellen kann und bei fehlendem weiterem Revaskularisationspotenzial im Einzelfall auch eine zentrale Bedeutung innerhalb des Behandlungskonzeptes haben kann. Vor diesem Hintergrund würden wir eine Anerkennung der Methode für ausgewählte Patientinnen und Patienten mit schwer	

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	heilenden diabetischen Fußulzera ausdrücklich begrüßen.	
52) 4.2 [S. 6–7], 4.6.2 [S. 12–13], 4.6.8 [S. 14–15], 6 [S. 27]	<u>Anmerkung</u> Da die Studie von Frykberg et al. im Vorbericht eine zentrale Rolle einnimmt und zugleich die Studie ist, deren Ergebnisse vom IQWiG für die formale Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden, erscheint uns eine ergänzende klinische Einordnung ausdrücklich geboten. Auch hier geht es aus unserer Sicht nicht um eine methodische Neubewertung der Studie, sondern um die Frage, ob die dort berichteten klinisch relevanten Endpunkte mit den Erfahrungen behandelnder Kliniker vereinbar sind. Genau dies ist nach unserer Einschätzung der Fall. In der Originalpublikation von Frykberg et al. lag der vollständige Wundverschluss nach 12 Wochen bei 41,7 % im aktiven TWO2-Arm gegenüber 13,5 % im Sham-Arm; nach 12 Monaten waren 56 % der Ulzera im aktiven Arm versus 27 % im Sham-Arm verschlossen [2]. Zusätzlich zeigte die Studie für die CWIS-Komponente „well-being improvement“ einen Vorteil zugunsten der aktiven Therapie, während gerätebezogene unerwünschte Ereignisse nicht berichtet wurden [2]. Diese Endpunkte sind aus unserer Sicht klinisch hoch relevant und entsprechen der Art von Veränderungen, die wir bei geeigneter Indikationsstellung im klinischen Alltag ebenfalls beobachten. Vor diesem Hintergrund halten wir es für wichtig, dass die in Frykberg berichteten Ergebnisse im Abschlussbericht nicht nur im Kontext ihrer formalen Nichtberücksichtigung erscheinen, sondern auch in ihrer klinischen Signalwirkung erkennbar bleiben. Aus Sicht klinischer Behandler im Krankenhaus sprechen die berichteten Heilungsraten, die Nachhaltigkeit des Wundverschlusses, der patientenseitige Benefit und das günstige Sicherheitsprofil dafür, dass die Studie trotz der bekannten Einwände nicht als klinisch bedeutungslos eingeordnet werden sollte [1,2].	siehe Index 1)

Tabelle 27: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<u>Vorgeschlagene Änderung</u> Wir regen an, die in Frykberg berichteten klinisch relevanten Ergebnisse im Abschlussbericht ausdrücklich als klinisch relevantes Signal zu benennen, auch wenn diese aus methodischen Gründen nicht für einen formalen Nutznachweis herangezogen werden. Aus unserer Sicht sollte deutlich bleiben, dass die berichteten Vorteile beim Wundverschluss, die positiven Hinweise aus patientenbezogenen Endpunkten und das günstige Sicherheitsprofil mit der klinischen Versorgungserfahrung vereinbar sind.	

A5 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 (daggar). *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 [online]. 2025. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/e25-01.html>.
23. 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>.

24. AOTI. Study Protocol; A Multi-national, Multi-center, Prospective, Randomized, Double Blinded, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy of HyperBox Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2) in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers [online]. 2016 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/37/NCT02326337/Prot_SAP_000.pdf.
25. Leslie CA, Sapico FL, Ginunas VJ et al. Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Care 1988; 11(2): 111-115. <https://doi.org/10.2337/diacare.11.2.111>.
26. AOTI. Evaluation of Topical Wound Oxygen (two2) Therapy [online]. 2014 [Zugriff: 11.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00871312>.
27. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Lancet 2005; 365(9474): 1827-1829. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66588-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66588-9).
28. Qazvin University of Medical Sciences. Study Of the Effect of Topical Oxygen Therapy on Diabetic Foot Ulcer [online]. 2019 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190708044148N1>.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus; Berichtsplan [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/n25-05_lokal-hyperbare-sauerstofftherapie-bei-dfu_berichtsplan_v1-0.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der Lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus [unveröffentlicht]. 2025.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
32. Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A et al. Efficacy of Topical Wound Oxygen Therapy in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers; Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Wound Care 2023; 12(4): 177-186. <https://doi.org/10.1089/wound.2022.0041>.
33. Blackman E, Moore C, Hyatt J et al. Topical wound oxygen therapy in the treatment of severe diabetic foot ulcers: a prospective controlled study. Ostomy Wound Management 2010; 56(6): 24–31.
34. Yellin JI. Reduced Hospitalizations and Amputations in Patients with Diabetic Foot Ulcers Treated with Cyclical Pressurized Topical Wound Oxygen Therapy: Real-World Outcomes. Adv Wound Care (New Rochelle) 2022. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0118>.

35. AOTI. A Retrospective Study to Evaluate the Outcomes and Cost Effectiveness of Wounds Treated with Topical Wound Oxygen (TWO2) Compared to Wounds Treated Without TWO2: protocol [unveröffentlicht].
36. Lohr J, Boulton A, Hingorani A et al. Retrospective Review of 5318 Patients with Chronic Lower Extremity Wounds Treated with Intermittent Topical Oxygen Therapy [unveröffentlicht].
37. Bergstra SA, Sepriano A, Ramiro S et al. Three handy tips and a practical guide to improve your propensity score models. RMD Open 2019; 5(1): e000953.
<https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-000953>.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Confounderidentifikation in der Indikation schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS); Arbeitspapier [online]. 2025 [Zugriff: 26.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/GA23-02>.
39. VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. Eur J Epidemiol 2019; 34(3): 211-219. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00494-6>.
40. Mills JL, Sr. Update and validation of the Society for Vascular Surgery wound, ischemia, and foot infection threatened limb classification system. Semin Vasc Surg 2014; 27(1): 16-22. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2014.12.002>.
41. Mills JL, Sr., Conte MS, Armstrong DG et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). J Vasc Surg 2014; 59(1): 220–234 e221–222. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.003>.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung; Vorläufiger Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: 08.01.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a24-61_klinische-studien-im-therapiegebiet-wundbehandlung_vorlaeufiger-rapid-report_v1-0.pdf.
43. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Jahresbericht 2024, Zertifizierung von Fußbehandlungseinrichtungen DDG (stationär und ambulant) [online]. 2025 [Zugriff: 24.02.2026]. URL: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/20250730_Jahresbericht.pdf.

44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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>.
48. 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>.
49. 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>.
50. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
51. 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.
52. 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>.
53. 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>.
54. AOTI. Efficacy, Safety and Economic Benefits of Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers (TWO2DFU) [online]. 2025 [Zugriff: 11.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02326337>.

55. AOTI. A Multi-national, Multi-center, Prospective, Randomized, Double Blinded, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy of HyperBox Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2) in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers; Statistical Analysis Plan [unveröffentlicht]. 2015.
56. AOTI. A Multi-national, Multi-center, Prospective, Randomized, Double Blinded, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2) in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers; (PROTOCOL TWO2); Study Procedure Manual [unveröffentlicht]. 2015.
57. AOTI. IPD-Dokument zur Studie Frykberg 2020 [unveröffentlicht].
58. AOTI. A Multi-national, Multi-center, Prospective, Randomized, Double Blinded, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy of HyperBox Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2) in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers; (PROTOCOL TWO2); Case Report Forms [unveröffentlicht]. 2015.
59. AOTI. NCT02326337; Record of Protocol Development and Amendments [unveröffentlicht].
60. AOTI. Evaluation of Topical Wound Oxygen (two2) Therapy [unveröffentlicht]. 2008.
61. AOTI. Clinical Trial; Evaluation of Topical Wound Oxygen (two2) Therapy; A Randomized, Double-blinded, Parallel Group, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial of Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Diabetic Lower Extremity Ulcers; Study Manual [unveröffentlicht]. 2007.
62. AOTI. Clinical Trial; Evaluation of Topical Wound Oxygen (two2) Therapy; A Randomized, Double-blinded, Parallel Group, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial of Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Diabetic Lower Extremity Ulcers; Study Manual [unveröffentlicht]. 2008.
63. AOTI. Clinical Trial; Proportion of Closure of Diabetic Lower Extremity Ulcers; A Randomized, Double-blinded, Parallel Group, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial of Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Diabetic Lower Extremity Ulcers; Investigator's Manual [unveröffentlicht]. 2008.
64. AOTI. Evaluation of Topical Wound Oxygen (two2) Therapy; Subject Contact Information Form [unveröffentlicht]. 2007.
65. Franks PJ. 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; Final Statistical Report [unveröffentlicht]. 2019.
66. AOTI. Datumgestempelter Archivausdruck; IPD-Dokument_final [unveröffentlicht]. 2019.

67. AOTI. Quellenverifizierte Excel-Masterdatei; IPD-Dokument_final [unveröffentlicht].
68. AOTI. Hyper-Box Homecare System; Benutzerhandbuch [unveröffentlicht]. 2025.
69. Andrés AM, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computational Statistics & Data Analysis* 1994; 17(5): 555-574.
70. Thanigaimani S, Singh T, Golledge J. Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2021; 38(8): e14585. <https://doi.org/10.1111/dme.14585>.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus [online]. 2025 [Zugriff: 18.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7302/2025-06-26_IQWiG-Beauftragung_Lokale-HBO-diabetischer-Fu%C3%9Fulkus.pdf.
72. 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: 18.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11602/2025-06-18_Einl-Beratungsverfahren_Lokale-HBO-diabetischer-Fu%C3%9Fulkus_TrG.pdf.
73. Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: A systematic review. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2024; 40(3): e3786. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3786>.
74. Monami M, Scatena A, Ragghianti B et al. Effectiveness of most common adjuvant wound treatments (skin substitutes, negative pressure wound therapy, hyperbaric oxygen therapy, platelet-rich plasma/fibrin, and growth factors) for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers: a meta-analysis of randomized controlled trials for the development of the Italian Guidelines for the Treatment of Diabetic Foot Syndrome. *Acta Diabetol* 2024. <https://doi.org/10.1007/s00592-024-02426-7>.
75. Nataraj M, Maiya AG, Karkada G et al. Application of topical oxygen therapy in healing dynamics of diabetic foot ulcers-A systematic review. *Rev Diabet Stud* 2019; 15(1): 74-82. <https://doi.org/10.1900/rds.2019.15.74>.
76. Putri IL, Alyssa A, Aisyah IF et al. The efficacy of topical oxygen therapy for wound healing: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Int Wound J* 2024; 21(7): e14960. <https://doi.org/10.1111/iwj.14960>.
77. Sethi A, Khambhayta Y, Vas P. Topical oxygen therapy for healing diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Health Sciences Review* 2022; 3: 100028. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100028>.

78. Sun XK, Li R, Yang XL et al. Efficacy and safety of topical oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis. *Int Wound J* 2022; 19(8): 2200-2209. <https://doi.org/10.1111/iwj.13830>.
79. Yang J, Ning P, Huang J et al. Comparative efficacy of gas therapy for diabetic foot ulcers using network meta-analysis. *PeerJ* 2025; 13: e19571. <https://doi.org/10.7717/peerj.19571>.
80. Driver VR, Reyzelman A, Kawalec J et al. A Prospective, Randomized, Blinded, Controlled Trial Comparing Transdermal Continuous Oxygen Delivery to Moist Wound Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy Wound Management* 2017; 63(4): 12-28.
81. Niederauer MQ, Michalek JE, Liu Q et al. Continuous diffusion of oxygen improves diabetic foot ulcer healing when compared with a placebo control: a randomised, double-blind, multicentre study. *J Wound Care* 2018; 27(Suppl 9): S30-S45. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.Sup9.S30>.
82. Serena TE, Bullock NM, Cole W et al. Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial. *J Wound Care* 2021; 30(Sup5): S7-S14. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.Sup5.S7>.
83. Driver VR, Yao M, Kantarci A et al. A prospective, randomized clinical study evaluating the effect of transdermal continuous oxygen therapy on biological processes and foot ulcer healing in persons with diabetes mellitus. *Ostomy Wound Management* 2013; 59(11): 19-26.
84. Yu J, Lu S, McLaren AM et al. Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2016; 24(6): 1066-1072. <https://doi.org/10.1111/wrr.12490>.
85. Niederauer MQ, Michalek JE, Armstrong DG. A Prospective, Randomized, Double-Blind Multicenter Study Comparing Continuous Diffusion of Oxygen Therapy to Sham Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(5): 883-891. <https://doi.org/10.1177/1932296817695574>.
86. National Institute for Health and Care Excellence. 2025 exceptional surveillance of topical wound oxygen therapy for diabetic foot ulcers (NICE guideline NG19). 2025.
87. Kerr M, Wild D, Edmonds M et al. Cost effectiveness of topical wound oxygen therapy for chronic diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications* 2025; 39(5): 109016. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2025.109016>.
88. ECRI Institute. Clinical Evidence Assessment; Topical Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcers [unveröffentlicht]. 2025.
89. OuYang H, Yang J, Wan H et al. Effects of different treatment measures on the efficacy of diabetic foot ulcers: a network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1452192. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1452192>.

90. Pasek J, Szajkowski S, Cieslar G. Physical Treatment of Diabetic Foot Ulcers-Preliminary Study for Topical Application of Oxygen or Ozone Auxiliary Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Dermatol Ther* 2023; 2023(1): 1843995. <https://doi.org/10.1155/2023/1843995>.
91. Al-Jalodi O, Kupcella M, Breisinger K et al. A multicenter clinical trial evaluating the durability of diabetic foot ulcer healing in ulcers treated with topical oxygen and standard of care versus standard of care alone 1 year post healing. *Int Wound J* 2022; 19(7): 1838-1842. <https://doi.org/10.1111/iwj.13789>.
92. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J et al. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease; Deutsche Übersetzung in Auftrag und Verantwortung der AG-Fuß in der DDG [online]. 2023 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2025/09/20241107_Leitlinie_IWGDF_2023.pdf.
93. Lavery LA, Suludere MA, Attinger CE et al. WHS (Wound Healing Society) guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen* 2024; 32(1): 34-46. <https://doi.org/10.1111/wrr.13133>.
94. Connaghan F. Impact of topical oxygen therapy on diabetic foot ulcer healing rates; a systematic review. *J Wound Care* 2021; 30(10): 823-829. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.10.823>.
95. American Diabetes Association Professional Practice Committee for D. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care* 2026; 49(Supplement_1): S1-S5. <https://doi.org/10.2337/dc26-SINT>.
96. Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40(3): e3651. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3651>.
97. Morbach S, Eckhard M, Koller A et al. Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2023; 18(S 02): S381-S392. <https://doi.org/10.1055/a-2076-0273>.
98. 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.
99. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A et al. Efficacy of Topical Wound Oxygen Therapy in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Wound Care* 2023; 12(4): 177-186. <https://doi.org/10.1089/wound.2022.0041>.
2. Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: A systematic review. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2024; 40(3): e3786. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3786>.
3. Monami M, Scatena A, Ragghianti B et al. Effectiveness of most common adjuvant wound treatments (skin substitutes, negative pressure wound therapy, hyperbaric oxygen therapy, platelet-rich plasma/fibrin, and growth factors) for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers: a meta-analysis of randomized controlled trials for the development of the Italian Guidelines for the Treatment of Diabetic Foot Syndrome. *Acta Diabetol* 2024. <https://doi.org/10.1007/s00592-024-02426-7>.
4. Nataraj M, Maiya AG, Karkada G et al. Application of topical oxygen therapy in healing dynamics of diabetic foot ulcers-A systematic review. *Rev Diabet Stud* 2019; 15(1): 74-82. <https://doi.org/10.1900/rds.2019.15.74>.
5. Putri IL, Alyssa A, Aisyah IF et al. The efficacy of topical oxygen therapy for wound healing: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Int Wound J* 2024; 21(7): e14960. <https://doi.org/10.1111/iwj.14960>.
6. Sethi A, Khambhayta Y, Vas P. Topical oxygen therapy for healing diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Health Sciences Review* 2022; 3: 100028. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100028>.
7. Sun XK, Li R, Yang XL et al. Efficacy and safety of topical oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis. *Int Wound J* 2022; 19(8): 2200-2209. <https://doi.org/10.1111/iwj.13830>.
8. Thanigaimani S, Singh T, Golledge J. Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2021; 38(8): e14585. <https://doi.org/10.1111/dme.14585>.
9. Yang J, Ning P, Huang J et al. Comparative efficacy of gas therapy for diabetic foot ulcers using network meta-analysis. *PeerJ* 2025; 13: e19571. <https://doi.org/10.7717/peerj.19571>.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

Nicht E1

1. Corroon J, Bradley R, Erlandsen A et al. Effects of a topical botanically-enriched salve on cutaneous oxygenation. J Wound Care 2019; 28(Suppl 2): S16-S22.
<https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.Sup2.S16>.
2. Lin S, Chen L, Chen D et al. The efficacy and safety of topical wound oxygen therapy for chronic refractory wounds at high altitude: Protocol for a randomized controlled clinical trial. PLoS One 2025; 20(7): e0324475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324475>.
3. Song Z, Guo X, Zhang X. Effects of topical oxygen therapy on chronic traumatic wounds and its impact on granulation tissue. American Journal Of Translational Research 2021; 13(6): 7294-7299.

Nicht E2

1. Al-Jalodi O, Kupcella M, Breisinger K et al. A multicenter clinical trial evaluating the durability of diabetic foot ulcer healing in ulcers treated with topical oxygen and standard of care versus standard of care alone 1 year post healing. Int Wound J 2022; 19(7): 1838-1842.
<https://doi.org/10.1111/iwj.13789>.
2. Anirudh V, Kamath DY, Ghosh S et al. Topical Controlled Warm Oxygen Therapy Delivered Through a Novel Device (KADAM) to Treat Diabetic Foot Ulcers: a Randomized Controlled, Open, Pilot Trial. Indian J Surg 2022; 84(1): 907-914. <https://doi.org/10.1007/s12262-021-03057-w>.
3. Boulton AJM. Hyperbaric oxygen in the management of chronic diabetic foot ulcers. Curr Diab Rep 2010; 10(4): 255-256. <https://doi.org/10.1007/s11892-010-0121-7>.
4. Driver VR, Reyzelman A, Kawalec J et al. A Prospective, Randomized, Blinded, Controlled Trial Comparing Transdermal Continuous Oxygen Delivery to Moist Wound Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. Ostomy Wound Management 2017; 63(4): 12-28.
5. Driver VR, Yao M, Kantarci A et al. A prospective, randomized clinical study evaluating the effect of transdermal continuous oxygen therapy on biological processes and foot ulcer healing in persons with diabetes mellitus. Ostomy Wound Management 2013; 59(11): 19-26.
6. He S, Liang C, Yi C et al. Therapeutic effect of continuous diffusion of oxygen therapy combined with traditional moist wound dressing therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Res Clin Pract 2021; 174: 108743.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108743>.
7. Lavery LA, Niederauer MQ, Papas KK et al. Does Debridement Improve Clinical Outcomes in People With Diabetic Foot Ulcers Treated With Continuous Diffusion of Oxygen? Wounds- A Compendium of Clinical Research & Practice 2019; 31(10): 246-251.

8. Niederauer MQ, Michalek JE, Armstrong DG. Interim results for a prospective, randomized, double-blind multicenter study comparing continuous diffusion of oxygen therapy to standard moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Medicine* 2015; 8: 19-23. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2015.03.005>.
9. Niederauer MQ, Michalek JE, Armstrong DG. A Prospective, Randomized, Double-Blind Multicenter Study Comparing Continuous Diffusion of Oxygen Therapy to Sham Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(5): 883-891. <https://doi.org/10.1177/1932296817695574>.
10. Niederauer MQ, Michalek JE, Liu Q et al. Continuous diffusion of oxygen improves diabetic foot ulcer healing when compared with a placebo control: a randomised, double-blind, multicentre study. *J Wound Care* 2018; 27(Suppl 9): S30-S45. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.Sup9.S30>.
11. Otaviano MH, Salles M, Ching TH et al. Topical Oxygen Jet Therapy (TOJT) for treating infected chronic surgical wounds. *Braz J Infect Dis* 2021; 25(2): 101547. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101547>.
12. Serena TE, Bullock NM, Cole W et al. Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial. *J Wound Care* 2021; 30(Sup5): S7-S14. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.Sup5.S7>.
13. Wang S, Pan LF, Gao L et al. Randomized research on the mechanism of local oxygen therapy promoting wound healing of diabetic foot based on RNA-seq technology. *Annals of Palliative Medicine* 2021; 10(2): 973-983. <https://doi.org/10.21037/apm-20-295>.
14. Yu J, Lu S, McLaren AM et al. Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2016; 24(6): 1066-1072. <https://doi.org/10.1111/wrr.12490>.

Nicht E3

1. Pasek J, Szajkowski S, Cieslar G. Physical Treatment of Diabetic Foot Ulcers-Preliminary Study for Topical Application of Oxygen or Ozone Auxiliary Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Dermatol Ther* 2023; 2023(1): 1843995. <https://doi.org/10.1155/2023/1843995>.

Nicht E5

1. Heng MC, Harker J, Csathy G et al. Angiogenesis in necrotic ulcers treated with hyperbaric oxygen. *Ostomy Wound Management* 2000; 46(9): 18-28, 30-12.
2. Landau Z. Topical hyperbaric oxygen and low energy laser for the treatment of diabetic foot ulcers. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 117: 156-158.
3. Liakos A, Liakopoulou P, Tsapas A. Cyclical pressurized topical wound oxygen therapy increased healing of refractory diabetic foot ulcers. *Ann Intern Med* 2020; 172(6): Jc27. <https://doi.org/10.7326/acpj202003170-027>.

A7 Suchstrategien

A7.1 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 [98] – 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]

#	Searches
6	#5 OR #4
7	#6 AND #3
8	(*) FROM 2020 TO 2025
9	#8 AND #7

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to July 23, 2025

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [99] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)

#	Searches
1	Diabetic Foot/
2	exp Diabetes Mellitus/ and exp Leg Ulcer/
3	((((diabet* and (foot* or (lower* adj1 extremity))) adj1 ulcer*) or (diabetic* adj1 foot*) or (chronic* adj3 wound*) or (pressure* adj3 ulcer*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	Oxygen/
6	Hyperbaric Oxygenation/
7	((topical* adj3 oxygen*) or (oxygen* adj3 therap*)).ti,ab.
8	or/5-7
9	and/4,8
10	exp Randomized controlled Trial/
11	controlled clinical trial.pt.
12	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
13	drug therapy.fs.
14	or/10-13
15	14 not (exp animals/ not humans.sh.)
16	and/9,15
17	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
18	16 not 17
19	18 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
20	remove duplicates from 19

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2025 July 23

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [98] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp diabetic foot/
2	diabetes mellitus/ and (leg ulcer/ or exp foot disease/)
3	((diabet* and (foot* or (lower* adj1 extremity))) adj1 ulcer*) or (diabetic* adj1 foot*) or (chronic* adj3 wound*) or (pressure* adj3 ulcer*).ti,ab.
4	or/1-3
5	oxygen/
6	exp oxygen therapy/
7	((topical* adj3 oxygen*) or (oxygen* adj3 therap*)).ti,ab.
8	or/5-7
9	and/4,8
10	(random* or double-blind*).tw.
11	placebo*.mp.
12	or/10-11
13	and/9,12
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp human/)
16	15 not ((Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt. or NCT*.ui.)
17	16 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
18	remove duplicates from 17

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 6 of 12, June 2025

#	Searches
#1	[mh ^"Diabetic Foot"]
#2	[mh "Diabetes Mellitus"] AND [mh "Leg Ulcer"]
#3	(((diabet*:ti,ab AND (foot*:ti,ab OR (lower*:ti,ab NEAR/1 extremity:ti,ab))) NEAR/1 ulcer*:ti,ab) OR (diabetic*:ti,ab NEAR/1 foot*:ti,ab) OR (chronic*:ti,ab NEAR/3 wound*:ti,ab) OR (pressure*:ti,ab NEAR/3 ulcer*:ti,ab))
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	[mh ^Oxygen]
#6	[mh ^"Hyperbaric Oxygenation"]
#7	((topical*:ti,ab NEAR/3 oxygen*:ti,ab) OR (oxygen*:ti,ab NEAR/3 therap*:ti,ab))
#8	#5 OR #6 OR #7
#9	#4 AND #8
#10	#9 not (*clinicaltrial*gov* or *trialsearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#11	#10 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#12	#11 in Trials

A7.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Diabetic Ulcer OR Diabetic Foot OR Chronic Wounds OR Pressure Ulcer [Condition/disease] AND oxygen [Other terms] I Phase: 2, 3, 4, Not applicable

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((diabet* AND (ulcer* OR foot)) OR (chronic wound*) OR (pressure ulcer*)) AND oxygen*

3. Clinical Trials Information System

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
diabetic ulcer, diabetic foot, chronic wounds, pressure ulcer [Contain any of these terms] AND oxygen [Contain all of these terms]

4. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((diabet* AND (ulcer* OR foot)) OR (chronic wound*) OR (pressure ulcer*)) AND oxygen*

A7.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Zulassungsbehörden

FDA

URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/devicesatfda/>

Suchbegriffe
AOTI
Hyper Box
topical oxygen

A8 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Florian, Thienel	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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