

Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus

DOKUMENTATION DER ANHÖRUNG ZUM VORBERICHT

Projekt: N25-05

Version: 1.0

Stand: 25.06.2026

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.06.2025

Interne Projektnummer

N25-05

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	2
2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	2
2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat.....	2
2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	3
2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	3
2.4.1 Begrüßung und Einleitung	3
2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Beschaffenheit und Funktion der Wundverbände, Rolle der Wundverbände während der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bzw. Sham-Behandlung und Funktionsweise des Sham-Geräts in der Studie Frykberg 2020.....	5
2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Studie Frykberg 2020.....	9
2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Stellenwert der eingereichten Studiendokumentation der Studie Frykberg 2020.....	12
2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	18
Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABI	Knöchel-Arm-Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPD	individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAD	periphere arterielle Verschlusskrankheit
SAP	Statistischer Analyseplan
tcpO2	transkutaner Sauerstoff Partialdruck
UTC	University of Texas Classification

1 Dokumentation der Anhörung

Am 25.03.2026 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 18.03.2026 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.04.2026 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind in Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 11.05.2026 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Brockhaus, Catharina	IQWiG
Eikermann, Michaela	IQWiG (Moderation)
Fleer, Daniel	IQWiG
Frykberg, Robert G.	Privatperson
Gaechter, Bernd	Ambulatorio di Cura ferite EOC (Ente Ospedaliero Cantonale) Ospedale Regionale di Locarno / privat
Griffiths, Mike	AOTI Inc.
Kamps, Norbert	Ingenieur- und Sachverständigenbüro Hilfsmittelexperte
Pintér, Laszlo	Rheinlandklinikum Dormagen
Plinke, Gunnar	IQWiG
Reinhardt, Nadine	IQWiG
Richter-Mang, Silke	IQWiG
Riedel, Christian	Rheinlandklinikum Dormagen
Rörtgen, Thilo	Protokollant
Schlüter, Stefan	Rheinlandklinikum Dormagen
Staudacher, Matthias	Dolmetscher im Auftrag von AOTI Inc. und Robert Frykberg
Tantsch, Gisela	Dolmetscherin im Auftrag von AOTI Inc. und Robert Frykberg
Thienel, Florian	IQWiG (externer Sachverständiger)

2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

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

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Dua, Anahita (Privatperson)
Edmonds, Michael (Privatperson)
Hinterseher, Irene (Universitätsklinikum Brandenburg Neuruppin)
Manu, Chris (Privatperson)
Nelles, Maximilian (Universitätsklinikum Brandenburg Neuruppin)

2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Beschaffenheit und Funktion der Wundverbände, Rolle der Wundverbände während der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bzw. Sham-Behandlung und Funktionsweise des Sham-Geräts in der Studie Frykberg 2020
TOP 2	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Studie Frykberg 2020
TOP 3	Stellenwert der eingereichten Studiendokumente der Studie Frykberg 2020
TOP 4	Verschiedenes

2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 11.05.2026, 14:10 bis 15:18 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Siegburger Str. 237, 50679 Köln

Moderation: Michaela Eikermann

Die wissenschaftliche Erörterung wurde durch eine Dolmetscherin und einen Dolmetscher begleitet. Maßgeblich für das vorliegende Protokoll war die deutsche Übersetzung der englischen Wortbeiträge.

2.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderatorin Michaela Eikermann: Ich begrüße Sie zur wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht N25-05 „Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus“. Mein Name ist Michaela Eikermann. Ich bin stellvertretende Institutsleiterin hier im IQWiG und werde heute diese Veranstaltung moderieren.

Wir haben in der heutigen Erörterung Simultanübersetzungen. Das ist auch für uns eine Besonderheit. Wir haben jetzt alle technischen Dinge, glaube ich, geklärt, sodass wir fortfahren können.

Ich freue mich, dass Sie sich für den Bericht interessiert haben, dass Sie Stellung genommen haben und dass Sie es auch ermöglichen können, heute an dieser Erörterung teilzunehmen. Das ist für uns immer wertvoll, solches Feedback zu bekommen. Wir möchten einige Punkte der eingegangenen Stellungnahmen mit Ihnen diskutieren.

Ich habe vorab ein paar organisatorische Anmerkungen.

Der wichtigste Punkt vorab: Es gibt von dieser Sitzung ein Wortprotokoll. Mit der Teilnahme an dieser Sitzung haben Sie zugestimmt, dass dieses Wortprotokoll veröffentlicht werden

kann. Ich hoffe, das ist immer noch so. Wenn dem nicht so ist, müssten Sie tatsächlich die Sitzung an dieser Stelle verlassen.

Dann, wie bei virtuellen Veranstaltungen üblich, müssen wir vorher festlegen, wie Sie sich zu Wort melden können. Dazu möchte ich Sie bitten, dass Sie in der Leiste am unteren Bildrand die Handhebefunktion nutzen, also die virtuelle Hand heben. Denn wir sehen zum einen nicht alle physischen Hände auf dem Bildschirm, und wir können es dann auch so einstellen, dass wir die Reihenfolge der Wortmeldungen hier bei uns direkt sehen. Also bitte die virtuelle Hand nutzen, wenn Sie sich zu Wort melden möchten.

Es ist nicht erforderlich, dass Sie Ihre Stellungnahmen wiederholen. Das ist noch ein ganz wichtiger Punkt. Wir haben die Stellungnahmen bekommen. Wir haben sie durchgearbeitet. Wir bearbeiten sie auch gerade noch. Das heißt, es geht in dieser Erörterung darum, Dinge zu klären, auf die Punkte zu fokussieren, zu denen sich für uns Fragen ergeben haben.

Trotzdem – Sie haben das gesehen – am Ende gibt es noch einen Punkt „Verschiedenes“. Wenn es noch Dinge gibt, die für Sie wichtig sind, können Sie unter „Verschiedenes“ diese Punkte ansprechen.

Ein wichtiger Hinweis für das Wortprotokoll. Wir machen nur eine Audioaufnahme. Wir nehmen nicht das Video auf. Das heißt, wenn Sie sich zu Wort melden, bitte bei jeder neuen Meldung Ihren Namen nennen, also für Sie am Bildschirm, aber auch für uns hier im Raum vor jedem Wortbeitrag bitte einmal den Namen nennen.

Haben Sie noch Fragen zum Ablauf?

Robert Frykberg: Nein.

Mike Griffiths: Nein.

Moderatorin Michaela Eikermann: Wunderbar.

Dann habe ich noch eine formale Frage. Wir haben jetzt eine Dreierunde im Rheinlandklinikum Dormagen. Gehe ich recht in der Annahme, dass das Herr Pintér, Herr Riedel und Herr Schlüter sind?

(Zuruf: Genauso ist es richtig!)

- Wunderbar, weil Sie für die Erörterung angemeldet sind und wir das sicherstellen müssen, dass das auch die Personen sind, die wir auf unserer Liste haben. Vielen Dank.

Damit leite ich über zu

2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Beschaffenheit und Funktion der Wundverbände, Rolle der Wundverbände während der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bzw. Sham-Behandlung und Funktionsweise des Sham-Geräts in der Studie Frykberg 2020

Gunnar Plinke: Dann legen wir mal los. Da wollen wir einerseits über die Beschaffenheit und Funktion der Wundverbände sprechen, die Rolle der Wundverbände während der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bzw. der Sham-Behandlung und eben noch einmal grundlegend über die Funktionsweise des Sham-Geräts in der Studie Frykberg 2020, um die es hier geht.

Ich leite einmal ein. In der Stellungnahme haben Sie, Herr Griffiths, angemerkt, dass die Feststellung des IQWiG tatsächlich etwas missverständlich sei, dass die Gebrauchsanweisung den Verbandswechsel bzw. die Abnahme der Verbände vor der Behandlung verlange. Sie haben erklärt, dass die Gebrauchsanweisung den allgemeinen Hinweis enthalte, dass gasdurchlässige Verbände belassen werden könnten. Wir haben gesehen, dass sich die Empfehlung in der ganz aktuellen Gebrauchsanweisung aus dem Dezember 2025 auch dahingehend geändert hat. Wir hatten nämlich noch eine ältere Version dieser Gebrauchsanweisung. In der stand eben wortwörtlich, dass vor der Behandlung mit der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie alle Bandagen, Verbände, Cremes und Salben von der Wunde zu entfernen seien. Sie erklären weiter, dass das Studienprotokoll maßgeblich sei, und erklären, dass dieses die Verwendung identischer gasdurchlässiger Schaumverbände in beiden Armen vorschreibe.

Unsere Frage dazu: Gibt es eine Stelle im Studienprotokoll, in der tatsächlich dokumentiert ist, dass in jedem Fall feuchte, durchlässige Wundverbände verwendet werden sollen? Wir haben uns das Studienprotokoll noch mal angeschaut und auf Seite 17 die folgende Aussage gefunden: All treatments can be done with or without removing the dressings.

Darüber hinaus befindet sich in dem Studienprotokoll noch eine Auflistung weiterer Materialien zur Wundversorgung neben den Schaumverbänden. Das wäre dann insbesondere das Hydrogel. Da hat uns interessiert, ob eben bei zusätzlicher Verwendung dieser Materialien, insbesondere des Hydrogels, weiterhin eine Gasdurchlässigkeit sichergestellt ist.

Mike Griffiths (Dolmetscherin Gisela Tantsch): Um die Frage zu beantworten: Wir wollten eine optimale Standardversorgung in einem Arm, um die TWO2-Therapie einzusetzen, und in dem anderen Arm hatten wir eben dieses Sham-Gerät. Wichtig bei der Standardwundbehandlung ist, dass man eben eine standardisierte Verbandsart hat. In diesem Fall war der Studienwundverband im Protokoll genau festgelegt. Das heißt, es gab den Standardschaumverband, der sehr, sehr gängig ist bei diabetischem Fußulkus. Und die Anweisung war, dass keine anderen Verbandsmaterialien oder Ähnliches aufgelegt werden sollten, sodass man dann Einfluss auf das Ergebnis nehmen würde. Das heißt, es gab einen

Standardwundverband, der für alle Patienten zur Anwendung kam. Die einzige andere Variable war, dass das Aquacel ebenfalls getestet wurde, auch hinsichtlich der Effekte der Therapie. Das heißt, diese beiden Dinge waren nur zugelassen. Die waren genau gleich in beiden Studienarmen.

Moderatorin Michaela Eikermann: Vielen Dank. - Noch weitere Meldungen zu diesem Punkt? Herr Thienel, gerne.

Florian Thienel: Die Frage war: Ist bei jedem Wechsel des Devices ein Verbandswechsel vorgenommen worden oder blieben die Verbände auf der Wunde, bzw. sind die Verbandswechsel bei Vorstellungen im Studienzentrum dann gemacht worden? Man kann ja einen Schaumverband längere Zeit draufhalten. Das wäre die Frage eins. Also, hat es einen tatsächlichen Verbandswechsel gleichzeitig mit der Anlage des Devices gegeben?

Zweite Frage: Gel ist in jedem Falle gewesen, oder war das eine Option, Gel anzuwenden?

Mike Griffiths (Dolmetscherin Gisela Tantsch): Im Studienprotokoll steht, und das ist auch im Bericht so zusammengefasst, der tatsächliche Verbandswechsel wurde durch den behandelnden Arzt angeordnet, und zwar mindestens einmal die Woche. Aber in vielen Fällen wurde das auch von den Patienten zu Hause vorgenommen. Also, das wurde dann mindestens einmal zu Hause vorgenommen laut Protokoll.

Was die Frage angeht, ob das Aquagel verwendet wurde: Das war wieder die Empfehlung des behandelnden Arztes, je nachdem, ob die Wunde mehr Feuchtigkeit oder weniger Feuchtigkeit brauchte. Also, es wurde nach den üblichen Entscheidungen des behandelnden Arztes vorgenommen.

Robert Frykberg (Dolmetscherin Gisela Tantsch): Ich habe auch noch etwas zu sagen. Was das CPI von der Studie angeht: Es war bereits erwähnt, dass in der Regel diese Schaumverbände verwendet wurden, vor allem, wenn man eine Wundumgebung brauchte, die feucht war. Genau aus diesem Grund haben wir die Schaumverbände genutzt. Das ist absoluter Standard bei diabetischem Fußulkus heutzutage.

Wir haben bereits geschrieben, dass mindestens einmal pro Woche der Verband gewechselt werden musste, außer es gab besonders viel Drainagebedarf. Die Patienten bekamen wenn nötig die spezifizierten Schaumverbände bereitgestellt. In allen Fällen hatten die Patienten mindestens einmal pro Woche einen Verbandswechsel. Mindestens dann wurde es im klinischen Forschungszentrum vorgenommen, mindestens einmal pro Woche.

Moderatorin Michaela Eikermann: Vielen Dank. - Ich glaube, es verbleiben noch Fragen. Insofern gebe ich hier noch mal weiter.

Gunnar Plinke: Ich möchte noch eine Frage stellen. Die Antwort ist zumindest noch nicht ganz durchgedrungen zu uns. Wenn der Schaumverband zusätzlich mit dem Hydrogel auf die Wunde verbracht wird, ist dann tatsächlich eine Gasdurchlässigkeit weiterhin sichergestellt?

Mike Griffiths (Dolmetscherin Gisela Tantsch): Ja. Wenn man den Hydrogel- und Schaumverband anlegt, dann ist das ein gasdurchlässiger Verband.

Moderatorin Michaela Eikermann: Okay. Vielen Dank. Ich schaue noch mal in den Raum. Ich glaube, das reicht aus. Gut. Vielen Dank.

Dann bleiben wir aber trotzdem beim Tagesordnungspunkt 1. Herr Plinke hat eine Anschlussfrage.

Gunnar Plinke: Herr Griffiths, Sie haben in Ihrer Stellungnahme festgestellt oder beschrieben, dass das IQWiG die Funktionsweise des Sham-Geräts missverstanden hätte. Wir hatten ja vor einigen Monaten Mailkontakt. Da hatten wir Sie noch mal darum gebeten, die Frage zu beantworten, ob tatsächlich unbefeuchtete Raumluft zum Einsatz kam. Das haben Sie bejaht nach unserem Mailaustausch. Wir haben aber auch gesehen, im Studienprotokoll ist festgehalten, dass das Therapiegerät Sauerstoff mit einer Fließrate von 10 l pro Minute appliziert, während das Scheingerät zwar keinen Sauerstoff oder Druck generiert, ansonsten aber mit dem Therapiegerät identisch ist. Ich würde Sie bitten, dass Sie uns einfach noch mal die Funktionsweise des Sham-Geräts erläutern.

Moderatorin Michaela Eikermann: Herr Frykberg, Herr Griffiths, wer möchte?

Mike Griffiths (Dolmetscher Matthias Staudacher): Die Wirkweise des Sham-Geräts war es, als Sham-Gerät zu fungieren und keine zusätzlichen therapeutischen Veränderungen darzustellen. Das heißt, entsprechend hat es ausgesehen und funktioniert für Dritte, die das Gerät anwendeten, wie das aktive Gerät. Es hat aber keine wie auch immer unter Druck stehende Luft geliefert und hat Umgebungsluft verwendet, die auch vorhanden wäre, als wäre das Sham-Gerät gar nicht angewendet worden, sondern nur die Standardbehandlung. Das heißt, es wurden keine zusätzlichen Variablen beigetragen, also kein sonstiger Trocknungseffekt auf die Wunde oder dergleichen.

Moderatorin Michaela Eikermann: Wir haben noch eine Frage dazu. Frau Reinhardt.

Nadine Reinhardt: Das bedeutet aber, dass die Raumluft auch mit etwa 10 l pro Minute geströmt ist, ähnlich wie in dem Behandlungsgerät die mit Sauerstoff angereicherte Luft? Haben wir das richtig verstanden?

Mike Griffiths (Dolmetscher Matthias Staudacher): Nein, das stimmt nicht. Es gab keinen Druck im Sham-Gerät, sondern es war eine aufblasbare Kammer, die versiegelt wurde auf dem

Gliedmaß, und es fungierte, als würde die Therapie angewendet, aber es wurde kein Druck ausgeübt mit Sauerstoff, sondern es wurde einfach nur exponiert zur Umgebungsluft. Also, es sollten keine zusätzlichen Variablen beigetragen werden im Rahmen dieser Sham-Behandlung zusätzlich zu der Standardtherapie, die ja als Sockeltherapie in beiden Armen angewandt wurde. Die Absicht der Studie war es, die aktive Behandlung mit optimaler Standardbehandlung zu vergleichen mit der Standardtherapie ohne zusätzliche Behandlung.

Moderatorin Michaela Eikermann: Vielen Dank. - Herr Thienel.

Florian Thienel: Ich kenne jetzt nur das Originalgerät. Da ist es so, dass man den cuff hat um die Extremität herum und dann über eine Verbindung den Sauerstoff anschließt, der mit einem entsprechenden Flow da reingeblasen wird. Muss ich mir das Sham-Gerät so vorstellen, dass es diesen cuff hat, dann einen Anschluss und no flow, oder gab es einen flow der Raumluft?

Moderatorin Michaela Eikermann: Herr Griffiths? Ich höre Sie schon zucken. Möchten Sie antworten?

Mike Griffiths (Dolmetscher Matthias Staudacher): Ja, das ist eine sehr gute Frage. Das aktive Gerät fungiert von der Funktionsweise her genauso. Die Kammer, also dieses cuff, um das Gliedmaß herum wird aufgeblasen und versiegelt. Dann wird zyklischer Sauerstoff mit 10 l pro Minute abgegeben. Dann kann im Zuge dessen auch Feuchtigkeit abgegeben werden. Das Sham-Gerät sieht genauso aus, funktioniert genauso. Es gibt auch diese Manschette, und das Gliedmaß wird darin eingebracht. Das sieht genauso aus. Aber es wird kein Sauerstoff eingeleitet in die Kammer, sondern die Kammer ist einfach zugänglich für die Raumluft sozusagen. Für alle Außenstehenden sieht es aber genau gleich aus. Die Digitalanzeigen auf dem Gerät sehen genau gleich aus. Beim Scheingerät sieht es so aus, als würde diese Sauerstofftherapie aktiv angewandt. Aber das ist nicht der Fall. Die Kammer wird einfach nur offengelassen, sodass die Raumluft eintreten und frei zirkulieren kann. Das war natürlich auch die Absicht, weil wir hier natürlich den Standard of Care mit Standard of Care plus aktiver Therapie vergleichen wollten.

Moderatorin Michaela Eikermann: Noch mal Nadine Reinhardt.

Nadine Reinhardt: Auch auf die Gefahr hin, dass wir einfach nur ein ganz schlechtes Vorstellungsvermögen haben, aber wie bleibt dieser Stiefel denn dann aufgepustet?

Mike Griffiths (Dolmetscher Matthias Staudacher): Bevor man die Kammer anbindet ... Also, es gibt äußere Luftkammern, die zuerst aufgeblasen werden. Das ist so ein bisschen wie eine Hüpfburg; so kann man sich das vorstellen. Dann wird die Kammer steif, und diese äußeren Kammern blasen diese Kammer auf, und dieser cuff wird separat aufgeblasen. Das passiert automatisch mit Hilfe der Steuerungseinheit. Sobald der cuff eine Versiegelung herstellt

hat, werden das Therapiegas und die aktive Therapie an das Gliedmaß innen appliziert. Das heißt, man kann auch im Sham-Gerät diese äußeren Kammern immer noch aufblasen und die Versiegelung immer noch am Gliedmaß herstellen. Aber wir lassen dann die innere Kammer offen für die Umgebungsluft beim Sham-Gerät. Die Werte auf der Steuereinheit modifizieren wir aber, um den Eindruck zu erzeugen, dass die aktive Therapie eben läuft.

Moderatorin Michaela Eikermann: Das war jetzt noch mal sehr hilfreich. Ich habe sehr viel Nicken hier im Raum gesehen. Ich glaube, das war jetzt wirklich noch mal hilfreich, dieses Sham-System zu verstehen. Vielen Dank dafür.

Ich glaube, dann gibt es zu diesem Punkt keine Fragen mehr, und wir gehen über zu

2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Studie Frykberg 2020

Catharina Brockhaus: Wir haben im Vorbericht das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie von Herrn Frykberg und Co-Autoren aufgrund einer potenziell fehlenden ergebnisunabhängigen Berichterstattung als hoch bewertet. In der Stellungnahme von Herrn Griffiths wurde klar, dass er diese Einschätzung nicht teilt. Laut der Stellungnahme seien festgestellte Abweichungen hinsichtlich der Auswertungsmethodik zwischen Protokoll und Publikation vollständig auf den vorzeitigen Studienabbruch zurückzuführen. Zudem seien lediglich einige sekundäre Endpunkte davon betroffen und gar nicht der primäre Endpunkt.

Darüber hinaus stand ebenfalls in der Stellungnahme, dass ein unabhängiger Statistiker selbst entscheiden durfte, welcher statistische Test angemessen war und für die Publikation verwendet wurde.

Im vorliegenden SAP - das ist die Version 1.0 vom 18. September 2015 -, genauer gesagt in Abschnitt 6.8.1 wurde festgehalten, welche Auswertungen des primären Endpunktes zur Feststellung eines vorzeitigen Abbruchs durchgeführt werden sollten. Hierbei handelt es sich aber im Prinzip um die gleichen Auswertungen, die auch für die finale Studienausswertung geplant waren. Für die sekundären Endpunkte hingegen lagen nur Analysemethoden für die finale Studienausswertung in dem SAP vor. Wir haben keine Angaben dazu identifizieren können, dass abweichende Analysemethoden bei einem vorzeitigen Studienabbruch hätten verwendet werden sollen. Das jetzt nur mal zum Hintergrund der jetzt kommenden Fragen, die sich daraus ergeben haben.

Wir haben uns nämlich gefragt, ob die präspezifizierten Analysemethoden für die Auswertung der sekundären Endpunkte, also nicht für den Fall eines vorzeitigen Studienabbruchs, damit dann auch nicht mehr galten. Und wenn dem so war, könnten Sie bitte kurz erläutern, warum es Ihrer Meinung nach nicht notwendig war, auch für die sekundären Endpunkte im SAP festzuhalten, wie im Fall eines vorzeitigen Studienabbruchs auszuwerten ist.

Moderatorin Michaela Eikermann: Wer möchte antworten? Herr Griffiths, Herr Frykberg, wer möchte antworten?

Mike Griffiths (Dolmetscher Matthias Staudacher): Ich kann anfangen, und Herr Professor Frykberg kann ergänzen.

Der SAP wurde unabhängig erstellt. Das Design der Studie wurde mit sequenziellem Design durchgeführt. Aufgrund der Abbruchregeln und des Protokolls hätte es in der Interimsanalyse aufgrund des Vorteils den Anlass gegeben, vorzeitig abubrechen. Der primäre Endpunkt und die Analyse waren ja zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen, und es gab eine starke Signifikanz hinsichtlich der Heilung nach zwölf Wochen. Die sekundären Endpunkte - das haben wir schon gesagt -, da gab es entsprechende Daten. Wir hatten nicht die kompletten 120 Patientendatensätze, die wir gebraucht hätten für die finalen Endpunkte hinsichtlich des Designs. Die Analyse wurde vom Statistiker durchgeführt, der mit den Daten, die verfügbar waren, arbeitete. Dann haben wir die berichtete Analyse eben veröffentlicht. Die Analyse war limitiert hinsichtlich des frühen Abbruchs des Protokolls. Der primäre Endpunkt der Heilung wird normalerweise angeschaut. Die sekundären Endpunkte waren zusätzliche Variablen. Wir könnten auch berichten, ob sie statistisch signifikant wären oder nicht. Eine entsprechende Analyse wurde vom Statistiker durchgeführt.

Professor Frykberg, möchten Sie etwas ergänzen?

Dolmetscher Matthias Staudacher: Entschuldigung, der Ton von Herrn Professor Frykberg ist sehr schlecht. Er bezieht sich auf das gruppensequenzielle Design, das zuvor verwendet worden war, insbesondere in der Lavery-Studie von 2014.

Robert Frykberg (Dolmetscher Matthias Staudacher): Alle Studien basieren auf primären Endpunkten, nicht auf verschiedenen sekundären Endpunkten. Es ist sehr ungewöhnlich, dass man die Aussagekraft an sekundären Endpunkten orientiert und nicht an primären Endpunkten. Von vornherein war dies die Abbruchregel. Es stand im Protokoll, dass abgebrochen wird, wenn der primäre Endpunkt erreicht ist. Das ist die Superiorität in der Heilung der aktiven Gruppe gegenüber der schweren Gruppe. Das heißt, es gibt verschiedene Gründe. Ich konnte mich natürlich auch nicht gegen unser eigenes Protokoll wenden. Wenn ich dann weitergemacht hätte, hätte ich gegen unser eigenes Protokoll verstoßen nach dem Erreichen dieses Punktes. Es ist auch nicht ethisch, weitere Patienten einzuschließen in eine Sham-Behandlung, die sich als minderwertig gegenüber der aktiven Behandlung erwiesen hat. Angesichts dessen stimme ich zu, dass es natürlich auch eine Aussagekraft sekundärer Endpunkte gibt. Wir haben zum Beispiel diesen sehr einzigartigen Zwölf-Monate-Endpunkt identifiziert. Diesen Endpunkt haben wir absichtlich für den Vergleich zwischen Aktiv und Sham mit eingebracht. Wir wollten den Wundverschluss nach zwölf Monaten eben als signifikanten Unterschied mit einbringen. Es gab irgendwann 56 % der aktiv behandelten

Ulzera, die geheilt waren, gegenüber 27 % in der Kontrollgruppe. Außerdem gab es sekundäre Unterschiede in der Wundflächenreduktion, die sich auch signifikant zeigten. Auch wenn wir die Aussagekraft nicht erreicht haben, alle sekundären Endpunkte zu zeigen, konnten einige dennoch gezeigt werden.

Das Wichtige ist, und das wurde auch in Ihren Fragen erwähnt: Warum haben wir abgebrochen? Von vornherein war dies eine Abbruchregel, die eingebaut war im Studienprotokoll. Das steht fest. Das heißt, wir mussten abbrechen. Das war nicht meine Entscheidung, das war das unabhängige Datenüberwachungskomitee, sobald der primäre Endpunkt erreicht ist, die Superiorität der Heilung gegenüber der Kontrollgruppe nach 12 Wochen, nicht 16, nicht 20, nach 12 Wochen. Das war die Abbruchregel, die wir von vornherein festgelegt hatten.

Mike Griffiths: ...

Moderatorin Michaela Eikermann: Ich muss einmal dazwischengehen, Herr Griffiths, Herr Frykberg. Das ist tatsächlich ein Missverständnis. Wir stellen gar nicht infrage, dass Sie das so festgelegt haben, dass an einem gewissen Punkt die Studie abubrechen ist und dass Sie das gemacht haben. Das ist tatsächlich gar nicht unsere Frage gewesen, und das haben wir auch gar nicht hinterfragt. Es geht tatsächlich konkret um die präspezifizierten Analysemethoden für die sekundären Endpunkte. Also, es geht tatsächlich um die Auswertungsmethodik, die eben möglicherweise im Vorfeld anders festgelegt war als in der Auswertung. Da kann aber Frau Brockhaus sonst noch mal spezifizieren und ergänzen. Also, wir stellen nicht den Abbruch der Studie zu dem Zeitpunkt infrage. Es geht wirklich um die Auswertung der sekundären Endpunkte.

Catharina Brockhaus: Wir hatten mehrere Abweichungen, selbst sogar beim primären Endpunkt, gesehen, dass andere Confounder-Variablen verwendet wurden als die, die ursprünglich geplant waren. Bei der Amputation hatten Sie dann den Fisher-Test zum Beispiel geplant und dann den Chi-Quadrat genommen oder bei den gesundheitsbezogenen Lebensqualitäten eine lineare Regression statt dem t-Test usw. Also, wir hatten sehr viele Endpunkte tatsächlich gefunden, wo Sie anders geplant hatten, auch zum Teil unterschiedlich im Studienprotokoll und im SAP auch Unterschiede, sodass wir uns gefragt haben: Welches der Dokumente war denn primär bindend für Ihre Auswertung in der Publikation? Worauf basierte die Auswertung oder die Entscheidung für die Auswertung? Also, durfte der unabhängige Statistiker einfach frei entscheiden, was er auswertet, oder hat er zum Beispiel das Studienprotokoll oder den SAP zugrunde gelegt und hätte dann eigentlich diese Auswertungen machen sollen, die vorab geplant waren?

Moderatorin Michaela Eikermann: Ist das jetzt noch mal deutlicher geworden, was der Kern unserer Frage ist? - Herr Griffiths.

Mike Griffiths (Dolmetscherin Gisela Tantsch): Ja, ich verstehe die Frage. Basierend auf dem SAP und der Analyse durch den Statistiker, die angemessenen Tests für die Analyse der Daten, das war der Entscheidungsfreiraum des Statistikers, aber geleitet von den ursprünglichen Festlegungen im Protokoll. Eines, was wir gemacht haben, weil wir schon im ersten Interimsendpunkt geendet haben wegen diesem sequentiellen Design: Wir wollten ja kovariate Effekte angehen mit einer multiplen Kovariatenanalyse, und das haben auch einige Reviewer im Medical Journal so beantragt. Das heißt, wir wollten sehen, ob es hier diese Störfaktoren, diese Confounders, gab, und wir haben dann mit der linearen Regressionsanalyse festgestellt, dass die einzige Variable der UTC-Grad des Geschwürs war, der etwas schwerer war im aktiven Arm. Deswegen gab es eine höhere Odds Ratio beim Behandlungseffekt. Ich glaube, das war eine ganz praktische Art, um mit diesen Studien unter Praxisbedingungen umzugehen. Das heißt, der Statistiker brauchte einen gewissen Ermessensspielraum bei der Auswahl der angemessenen Methoden, und auch das Reviewer-Journal hat hier eben diese besondere Analyse beantragt, und deswegen wurde die auch beigelegt.

Moderatorin Michaela Eikermann: Vielen Dank für die Ausführungen. Das war jetzt tatsächlich auch noch mal sehr hilfreich für uns.

Gibt es zu dem Punkt weitere Fragen? - Erst mal nicht.

Dann gehen wir zu

2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Stellenwert der eingereichten Studiendokumentation der Studie Frykberg 2020

Herr Plinke macht weiter.

Gunnar Plinke: Da wollen wir einmal ganz allgemein über den Stellenwert der eingereichten Studiendokumente zur Studie sprechen. Auch hier möchte ich noch mal einleiten. Sie haben uns ja über die Projektlaufzeit über Monate verschiedene Studiendokumente übermittelt, zuletzt im Stellungnahmeverfahren den sogenannten abschließenden Statistiker-Report und eben eine neue finale Version des IPD-Dokuments, wo Sie uns eine Vorversion vor einigen Monaten geschickt haben. Wir haben uns nun beide Dokumente, also den Statistiker-Report und die neue Version des IPD-Dokuments, noch einmal gründlich angesehen. Wir haben aber jetzt allerdings festgestellt, dass entgegen Ihrer Einordnung, dass beide Dokumente jetzt den finalen Datenschnitt enthalten und dementsprechend mit der Publikation übereinstimmen würden, für mehrere Variablen eben keine Übereinstimmung zwischen diesen Dokumenten, sprich Statistiker-Report und IPD-Dokument, mit der Publikation besteht.

Ich kann einfach mal ein Beispiel nennen: Zum Beispiel für die Baseline-Charakteristika Raucherstatus und Neuropathiestatus stimmen die Angaben aus dem neu übermittelten IPD-

Dokument weiter mit den Angaben aus dem alten IPD-Dokument überein. Da gab es also keine Änderung zwischen den beiden Versionen des IPD-Dokuments. Das heißt aber im Umkehrschluss, dass diese Angaben eben auch weiter nicht mit der Publikation übereinstimmen.

Wir haben noch ein anderes Beispiel. Das betrifft die Amputation an der Indexextremität. Auch hier zeigt sich dasselbe Bild. Auch hier stimmen die Angaben aus dem neu übermittelten IPD-Dokument mit den Angaben aus dem alten IPD-Dokument überein. Das heißt auch hier wieder, dass eben diese Angaben weiterhin von der Publikation abweichen. Wir möchten von Ihnen mal eine Einschätzung haben. Wie beurteilen Sie selbst den Stellenwert dieses IPD-Dokuments? Wir hätten ganz gerne eine Erklärung, wie sich diese weiterhin bestehenden Inkonsistenzen aus Ihrer Sicht erklären lassen.

Moderatorin Michaela Eikermann: Kann uns jemand helfen? Möchte jemand antworten?

Mike Griffiths (Dolmetscherin Gisela Tantsch): Ich kann gerne antworten. Die erste Datei war vorläufig. Es war eine Arbeitsversion. Das war noch nicht fertig. Das war einfach noch keine fertige Version. Wir mussten ziemlich schnell reagieren. Deswegen haben wir aus Versehen diese Arbeitsversion beigelegt. Das Ausgedruckte mit den Zeitstempeln usw. aus den tatsächlichen Ordnern war der Statistical Report, der Statistikbericht. Das war das wichtigste Dokument für die Anwendung. Es sollten also keine Differenzen zwischen diesen beiden geben. Wir werden da noch einmal genauer hineinschauen, um den Grund für irgendwelche Inkongruenzen herauszufinden. Also, die digitale Version, die wir eingereicht haben, sollte mit den Papierversionen, also mit den Masterdaten, übereinstimmen, die dann auch mit der Publikation übereinstimmen sollten.

Moderatorin Michaela Eikermann: Möchtest du noch mal?

Gunnar Plinke: Ja. - Das ist eben leider nicht der Fall, haben wir feststellen müssen. Wie gesagt, das haben wir eingehend geprüft für diejenigen Variablen, die wir auch in unserem letzten Bericht, im Vorbericht, systematisch überprüft haben. Da gibt es eben, wie ich eben Beispiele für den Raucherstatus und den Neuropathiestatus nannte, wenn auch kleine, aber weiterhin Abweichungen. Das spricht eben Ihrer Aussage in der Stellungnahme entgegen, dass es nun die finale Version ist, die dann auch mit dem Statistical Report und auch mit der Publikation übereinstimmen soll. Also, da sehen wir halt weiterhin Inkonsistenzen.

Moderatorin Michaela Eikermann: Vielleicht auch noch mal eine Frage, ganz konkret: Wie ist denn aus Ihrer Sicht der Stellenwert des Statistiker-Reportes?

Mike Griffiths (Dolmetscherin Gisela Tantsch): Der Statistik-Bericht ist das finale Dokument, in dem die statistische Analyse der Studie dargelegt wird, durch den Statistiker durchgeführt. Das wird dann verwendet für die Publikationen, auch für verschiedene Datentabellen in der

Veröffentlichung. Das ist also das dominante Dokument, das auf den finalen Daten basiert, die er ausgewertet hat zu dem Zeitpunkt. Für uns ist das also ein ganz entscheidender Bestandteil. Der Master-Datensatz ist da die Grundlage.

Ohne die spezifischen Beispiele anzugehen, die Sie uns gegeben haben, da muss ich erst einmal genauer im Nachgang hineinschauen, um das genauer zu beantworten. Aber unabhängig davon, der primäre Endpunkt der Studie ist nicht betroffen. Denn die Unterschiede bei den Baseline-Charakteristiken sind auf jeden Fall niemals zugunsten des therapeutischen Arms. Und trotzdem hat es eine deutliche Überlegenheit der Behandlung gezeigt.

Ich verstehe Ihre Frage. Wir werden uns die Daten noch einmal genau anschauen, um dann entweder zu bestätigen oder dem zu widersprechen, was Sie gesagt haben.

Gunnar Plinke: Alles klar. Vielen Dank.

Dann würde ich gerne noch mal weiterspringen zu dem Statistiker-Report. Wie gesagt, den haben wir uns auch noch mal gründlich angeschaut. Da haben wir uns gefragt, ob dieses Dokument tatsächlich vollständig ist. Denn dieser Report enthält jetzt nicht alle Auswertungen aller Baseline-Charakteristika, die jetzt in die Publikation Frykberg 2020 eingeflossen sind. Sie hatten ja gesagt, dass der Statistiker-Report das maßgebliche finale Dokument für die Übertragung der Daten in die Publikation war. Ganz konkret: Zum Beispiel die Anzahl der Raucher oder Patienten mit neuropathischem Fuß pro Studienarm finden sich jetzt nicht im Statistiker-Report, jedoch in der Publikation. Deshalb haben wir uns gefragt: Ist das Dokument vollständig, oder gab es noch ein anderes Dokument, wo Daten in die Publikation eingeflossen sind?

Mike Griffiths (Dolmetscherin Gisela Tantsch): Der Statistiker war natürlich bei der Publikation in den verschiedenen Review-Phasen involviert. Es wurden natürlich verschiedene Fragen gestellt. Oft wurden dann später noch in der Publikation zusätzliche Daten hinzugefügt, die dann der Statistiker auch überprüft hat entsprechend seinem Statistikprotokoll. Also, es wurden kleine Hinzufügungen zu den Baseline-Charakteristika in der Studienpublikation hinzugefügt. Es kann sein, dass es eben nicht im Statistik-Report ist aufgrund der Zeitpläne, dass es eben später hinzukam. Das würde jetzt meine Annahme sein, aber ich werde ihn noch einmal direkt fragen.

Nadine Reinhardt: Gilt das auch für die Analyse zu den Amputationen, die in die Publikation eingeflossen ist? Denn auch da haben wir im Statistik-Report keine entsprechende Analyse finden können.

Mike Griffiths (Dolmetscherin Gisela Tantsch): Ja, ich würde annehmen, dass das immer so ist, dass es dann eben durch die Reviewer zusätzliche Nachfragen gab zur Hinzufügung von

Daten in die Publikation. Das kann passiert sein, nachdem der finale Statistikbericht veröffentlicht wurde. Ich werde den Statistiker fragen, ob er vielleicht den Statistikbericht noch einmal abgedatet hat, aber ich würde mal annehmen, dass eben erst der Statistikbericht finalisiert wurde, dann gab es die Publikation mit den verschiedenen Stufen für das Review, wo dann die Reviewer verschiedene Daten angefragt haben, und dass dann eben der Statistiker entsprechend diese Daten hinzugefügt hat und dass es dann eben zu einem späteren Zeitpunkt in die Publikation kam. Aber das ist jetzt meine Annahme. Das kann nur eine Annahme bleiben, bis ich direkt mit dem Statistiker gesprochen habe.

Moderatorin Michaela Eikermann: Okay. Für uns bleibt das nach wie vor eine etwas unklare Situation. Wir haben verschiedene Dokumente, wir haben publizierte Daten, wir haben nach unserer Anfrage noch mal von Ihnen die zusätzlichen Daten bekommen, haben dann noch mal jetzt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens andere Daten bekommen, und wir sehen über all diese verschiedenen Quellen hinweg tatsächlich Inkonsistenzen. Das ist für uns eine etwas schwierige Situation, das Verfahren zu bewerten, weil natürlich diese Menge an Inkonsistenzen, die dann auch innerhalb der Dokumente selber auftreten, das nicht einfach macht und es schwierig macht, diese Daten dann als vertrauenswürdig einzustufen. Wir gucken uns das noch mal an mit Ihren Erläuterungen, aber nichtsdestotrotz bleibt es einfach für uns schwierig nachvollziehbar an der einen oder anderen Stelle, warum es da diese Inkonsistenzen gibt.

Natürlich ist es manchmal so, dass auf der Ebene von Publikationen noch mal angefragt wird, ob bestimmte Daten erhoben wurden und ob noch mal irgendwelche Auswertungen durchgeführt werden können. Aber es gibt ja ein Set an spezifizierten Daten und Auswertungen. Da sehen wir halt eben Abweichungen, und das ist tatsächlich unsere Problematik an der Stelle.

Ich sage das, um das noch mal zu erläutern, damit Sie verstehen, warum es für uns so wichtig ist, zu versuchen, diese verschiedenen Dinge hier auch zu klären. Wir können ansonsten nur sehr schwer die ganze Methode bewerten.

Nadine, möchtest du noch mal? - Es gibt noch eine Nachfrage von Frau Reinhardt.

Nadine Reinhardt: Ich würde gerne noch eine Frage stellen zur Plausibilität von konkreten Daten. Und zwar hatten wir in der Vorversion des IPD-Dokuments, das Sie uns geschickt hatten, Inkonsistenzen bei den UTC-Klassifikationen festgestellt. Das ist jetzt in dem finalen IPD-Dokument, das Sie uns zuletzt im Rahmen der Anhörung geschickt haben, tatsächlich nicht mehr der Fall. Allerdings haben wir da eine Frage zur Plausibilität, denn es sieht so aus, dass jetzt quasi in dem finalen Dokument die Baseline-Daten verschiedener Patienten geändert worden sind, was jetzt aber Schwierigkeiten macht im Zusammenhang mit den anderen Daten

zum Zeitpunkt des Screenings und zum Zeitpunkt des Follow-ups nach Woche 1, 2, 3 usw. bis Woche 12.

Konkretes Beispiel: Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings mit UTC-Grad 1A eingestuft waren und weiterhin in diesem IPD-Dokument über die Zeit nach Woche 1, nach Woche 2, nach Woche 3 mit 1A dort stehen, aber jetzt in dem finalen Dokument zu Baseline plötzlich 1C oder 2C sind und nicht 1A, wie das in dem alten Dokument war. Ich hoffe, dass Sie verstehen können, was ich gerade sage. Da haben wir ...

Mike Griffiths (Dolmetscherin Gisela Tantsch): Ja, da kann ich Ihnen gerne eine Aufklärung geben.

Der Unterschied zwischen dem ersten IPD und den quellenverifizierten Daten ist, dass wir Bilder und Details zu diesen Wunden hatten, und die wurden natürlich eingeschätzt. Der UTC war für die einzelnen Zentren ein Kriterium, um die Schwere der Wunden einzuordnen, zum Beispiel, ob Ischämie vorhanden war oder Infektion. Während des Verifizierungsprozesses wurden die Bilder noch einmal angeschaut, und dann wurde auch Rücksprache gehalten mit den Prüfarzten, um die Einstufung zu bestätigen. Deswegen kann es im Nachgang Änderungen gegeben haben während dieses Überprüfungsprozesses, wenn man dann eben auf dem Bild gesehen hat, dass es infiziert war, dass dann eben zum Beispiel von A nach C geändert wurde. So ist es wahrscheinlich abgelaufen bei dieser Verifizierung, diesem Bestätigungsprozess, zwischen den vorläufigen Daten bei der ersten Einordnung und dem, was wir dann eben als finale Daten für die IPD genutzt haben.

Nadine Reinhardt: Bedeutet das dann, dass dieser Abgleich, den Sie gerade beschrieben haben, aber tatsächlich nur für die Baseline-Daten vorgenommen wurde und nicht für sämtliche Follow-up-Daten?

Mike Griffiths (Dolmetscherin Gisela Tantsch): Nein, das wurde durchgehend vorgenommen. Also, die Bilder wurden visuell geprüft, zum Beispiel die Definition der geschlossenen Wunde, Epithelisierung, verstetigt innerhalb von zwei Wochen. Es wurde geschaut, ob die Wunde als geschlossen gelten konnte. Dann haben wir uns eben auch die Bilder angeschaut und geschaut, ob die Prüfarzte entsprechend Studienprotokoll korrekt eingeschätzt hatten.

Moderatorin Michaela Eikermann: Okay. Danke für diese Stellungnahme. Wir können das - das sage ich ganz offen - nicht ganz so nachvollziehen anhand der Daten, die wir vorliegen haben. Wir prüfen das aber jetzt im Hinblick auf das, was Sie jetzt noch mal erläutert haben.

Gibt es zu Tagesordnungspunkt 3 weitere Punkte? Ich schaue mal in die Runde und auch nach online. - Herr Thienel.

Florian Thienel: Noch mal zur Klärung gerade zur Frage ischämischer Wunden bzw. Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme geschrieben, Dr. Griffiths, dass ABI bei 15 Patienten unter 0,9 war. In der Baseline-Tabelle wird bei 14 Patienten die vorangegangene Diagnose einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit benannt. Aber es sind dann neun Patienten tatsächlich mit ischämischem Ulkus klassifiziert worden. Können Sie das kommentieren?

Mike Griffiths (Dolmetscher Matthias Staudacher): Ich weiß jetzt nicht genau, worauf Sie eingehen, aber die Studienkriterien für Ischämie basieren auf ABI. Das ist ein guter Indikator für Ischämie, aber nicht unbedingt bei peripherer Ischämie in diabetischem Fußulzera mit Kalzifizierungen. Das heißt, der Durchblutungsdruck oder der Zehendruck oder Doppler sind da Methoden, um periphere Ischämie in Gliedmaßen näher zu beleuchten. Die Klassifizierung, die wahrscheinlich gemacht wurde basierend auf dem UTC-System, ist vielleicht abweichend von den Laborwerten. Das betrifft eben auch diese sekundären Messungen, die ich erwähnt habe.

Moderatorin Michaela Eikermann: Vielen Dank. - Ihre Frage beantwortet, Herr Thienel, oder möchten Sie nachhaken? Sie haken nach.

Florian Thienel: Ich hatte verstanden, und das fand ich auch an dem Design sehr interessant, dass nicht nur ABI gemessen wurde, sondern eben auch eine ergänzende Methode, um diese periphere Problematik zu adressieren. Das ist auch sicher eine Stärke der Studie. Nur, die unterschiedliche Bewertung der Wunden ist für mich schon auffällig, wenn ich eine periphere arterielle Verschlusskrankheit als Grunderkrankung bei einer größeren Zahl von Patienten habe, als dann tatsächlich ischämische Wunden nach UTC-Klassifikation klassifiziert worden sind. Da noch mal die Nachfrage, weil das aus der Publikation nicht hervorgeht: Gab es Revaskularisationen bei den Studienpatienten?

Moderatorin Michaela Eikermann: Bitte.

Robert Frykberg (Dolmetscher Matthias Staudacher): Ich kann darauf eingehen. Ich denke, in der Publikation gab es Revaskularisationen bei einigen der Patienten mit peripherer PAD, und zwar zuvor. Aber es geht dann noch um einen anderen Punkt, nämlich eine duale Methode und dass man sich nicht nur die großarterielle Krankheit sozusagen anschaut, sondern auch die in kleinerem Maßstab, oder die Verkalkungen sind eben da auch sehr weit verbreitet in solchen Patienten. Aus diesem Grund haben wir eben zwei Messungen sowohl in größeren als auch in kleineren Gefäßen als erforderlich erachtet, um Patienten zu identifizieren, die eine entsprechende PAD haben, die dann aus unserer Studie ausgeschlossen worden wären. Die Daten, die im Paper enthalten sind, da gibt es signifikante Unterschiede zum Beispiel beim mittleren systolischen Druck.

Unsere Absicht war, eine breitere Patientengruppe zuzulassen hinsichtlich zum Beispiel des Zehendrucks, da viele Studien bei ABI ja sehr rigide sind, also unter 0,9, und der Zehendruck über 40. Unsere Kriterien haben es uns ermöglicht, Patienten mit mehr als 30 einzuschließen, also tcpO2 oder sonstige Kriterien. Wenn wir uns die Datenlage insgesamt anschauen, stellen wir fest, dass es zwischen diesen Personen keine signifikanten Unterschiede gab.

Ich kann die Sorgen hinsichtlich IPD und den Diskrepanzen, die die gesehen haben, jetzt nicht im Detail kommentieren, aber insgesamt haben wir bei unserer Analyse zwischen diesen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen können hinsichtlich der sekundären Variablen abgesehen vom UTC-Grad.

Mike Griffiths (Dolmetscher Matthias Staudacher): Darf ich kommentieren? Entschuldigung. Ich will nur noch hinzufügen, dass es eine Nachfolgepublikation gab, die wir auch zur Verfügung gestellt haben, wo wir uns einige Daten der Studie noch genauer angeschaut haben und die Wunden in der Studie nach PAD hinsichtlich der internationalen Kriterien angeschaut haben. Da gab es diese Arbeit der Working Group vor sieben Jahren, und es gab eine Neudefinition seitdem. Von Wukich ist diese Publikation. Es wurde gezeigt, dass die Hälfte der Ulzera moderat ischämisch waren in der Gruppe, und, wie Professor Frykberg bereits gesagt hat, es gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Ischämie und zwischen den beiden Armen. Es gab einen moderaten Grad von PAD.

Moderatorin Michaela Eikermann: Vielen Dank. - Noch weitere Fragen zu diesem Punkt? Nein.

Dann leite ich über zu

2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Gibt es da Punkte, die sich im Laufe der Erörterung noch ergeben haben? Ich schaue erst mal hier in den Raum. - Von unserer Seite nicht. Ich weiß nicht, ob es im virtuellen Raum Dinge gibt, die sich noch ergeben haben. - Herr Thienel.

Florian Thienel: Thema „Off-loading“. Sie haben ein standardisiertes Off-loading gewählt mit der OPTIMA-DIAB-Orthese von Molliter. Sie haben die Adherence getestet durch Selbstauskunft in der Studie. Es ist bekannt, Ihre publizierte Adherence ist ein Traum. Die würde ich gerne bei meinen Patienten haben. Es ist bekannt - es gibt ja auch von Sicco Bus entsprechende Publikationen, von David Armstrong, dass die Adherence gerne etwas überschätzt wird von den Patienten. Die Frage ist: Warum haben Sie keinen technischen Ansatz gewählt, zum Beispiel mit einem Wärmesensor oder einem Drucksensor, um die Adherence zu objektivieren?

Moderatorin Michaela Eikermann: Herr Frykberg, gerne.

Robert Frykberg (Dolmetscher Matthias Staudacher): Diese Studie wurde so designt, nicht primär ein Off-loading zu begutachten. Ich habe da mit anderen Klinikärzten und Forschern gesprochen. Wir haben dieses Selbstberichttool verwendet. Das wurde jeden Tag überprüft. Das war eine multizentrische internationale Studie. Nicht jeder Standort hatte die Möglichkeit, technische Vorrichtungen dafür zu nutzen oder eine Fernüberwachung von Patienten, insbesondere nicht zum Zeitpunkt, als diese Studie designt und veröffentlicht wurde. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass dieses Selbstberichttool, also diese Selbstbeobachtung, sehr aussagekräftig war. Die Mehrheit der Patienten mochte diesen Off-loading-Stiefel, also diese Vorrichtung, sehr gerne. Oft werden viel größere Manschetten oder sehr sperrige Vorrichtungen verwendet. Das heißt, unser war sehr viel besser bei der Compliance. Unsere Patienten haben grundsätzlich gesagt, dass sie diesen Stiefel anderen Stiefeln vorzogen, auch weil das so leicht war und während der Druckentlastung angenehmer war.

Wir haben keine Fernüberwachung genutzt. Diese Studie konzentrierte sich auch nicht primär auf die Therapieadhärenz unter Patienten. Also, zwischen den Gruppen gab es da keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Adhärenz. Die war grundlegend hoch, primär weil dieser Tragekomfort so hoch war.

Mit diesem Selbstberichtstool haben wir gute Erfahrungen gemacht. Ich weiß nicht, wie viele Studien derzeit überhaupt, wenn der primäre Endpunkt darin besteht, dass die Wunde nach einer bestimmten Zeit heilt, andere Adhärenztechniken verwenden.

Das war unsere Herangehensweise, aber wenn man sich die Erfahrungen mit den Patienten anschaut, dann stellt man fest, dass dieser Stiefel eben sehr regelmäßig getragen wurde, wie wir in der Studie gezeigt haben. Also, wir bestätigen die Validität dieser Adhärenzwerte.

Moderatorin Michaela Eikermann: Vielen Dank für Ihre Erläuterungen. - Gibt es weitere Fragen? Ich schaue in die Runde. Herr Thienel.

Florian Thienel: Letzte Frage. Der Wert des C-reaktive Proteins ist in der Sham-Gruppe deutlich höher als in der Verum-Gruppe. In der Publikation gibt es dazu keine Erläuterung. Gibt es eine Spekulation, wie das zustande kommt, denn die infizierten Ulzera waren ja nicht unterschiedlich gewesen?

Moderatorin Michaela Eikermann: Bitte.

Robert Frykberg (Dolmetscher Matthias Staudacher): CRP ist kein spezifischer Test als Indikator für Infektionen. Das ist eine Variable. Sie kann dazu beitragen, dass man die Therapie auswertet bei der Behandlung von Patienten. Ich verwende CRP nicht als Anhaltspunkt, ob eine Infektion vorliegt. Die Infectious Disease Society of America legt eine klinische Diagnose zugrunde.

Ja, uns ist das aufgefallen. Das war etwas, was wir festgestellt haben, aber es hatte keine klinische Bewandtnis. Man könnte auch eine Arthritis oder eine sonstige systemische entzündliche Erkrankung haben, die auch auftritt, aber das war jetzt für uns klinisch nicht relevant hinsichtlich dessen, ob man eine Infektion in den Patienten feststellt. Für mich ist es nicht ausschlaggebend, um festzustellen, ob eine Infektion vorliegt bezogen auf das Fußulkus. Die klinische Beurteilung der Patienten ist da entscheidend. Wir haben das entsprechend nicht weiter ausgeführt, da es für uns keine klinische Relevanz hatte.

Moderatorin Michaela Eikermann: Vielen Dank.

Gibt es weitere Fragen? - Ich sehe keine. Dann bleibt mir, mich noch mal herzlich bei Ihnen zu bedanken für Ihre Stellungnahmen und für Ihre Teilnahme heute.

Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Bis dahin.

Herr Griffiths, Sie melden sich noch mal? Jetzt war ich schon kurz vor dem Verabschieden. Ich hoffe, es hat sich noch keiner ausgewählt. Gerne, Herr Griffiths.

Mike Griffiths (Dolmetscher Matthias Staudacher): Entschuldigung, ich wusste nicht, dass wir schon so weit waren. Ich wollte noch ein paar Punkte hervorheben.

Bei den sekundären Punkten wurde vieles in der Multivariat-Analyse ausgewertet. Es gibt eine Variable, nämlich den UTC-Grad, der im aktiven Arm schlechter war, zufällig. Unabhängig davon geht es um den primären Endpunkt, der von keiner dieser Variablen beeinflusst war, nämlich die Heilung nach zwölf Wochen. Also, die anhaltende Heilung als einer der sekundären Endpunkte ist auch zu erwähnen. Seitdem diese Publikation stattgefunden hat, gab es viele andere Beiträge, Leitlinien in der Branche, auch eine positive Beurteilung der NICE. Wir sehen einen anhaltenden Heilungsvorteil auch bei echten komorbiden Patienten. Es gibt sehr viele kollaborative Daten, die den langfristigen Vorteil dieser Ergebnisse bestätigen, auch Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen spielen hier eine Rolle.

Ich wollte es einfach nur noch mal feststellen, dass einige weitere Beiträge seit der Publikation dieser Stellungnahme erfolgt sind, und wollte Sie darum bitten, das auch in Betracht zu ziehen, wenn Sie Ihren Abschlussbericht erstellen.

Moderatorin Michaela Eikermann: Vielen Dank für den Hinweis. Das, worauf Sie aufmerksam gemacht haben, und das, was wir durch unsere Recherchen finden und was zu unseren Einschlusskriterien passt, das wird auf jeden Fall natürlich noch mal gesichtet und bei Relevanz einbezogen. Keine Frage. Das ist tatsächlich so. Das ist ja auch ein Teil dieses Stellungnahmeverfahrens, dass wir noch aufmerksam gemacht werden über Dinge, die möglicherweise in der Zwischenzeit noch veröffentlicht wurden.

Gut. Gibt es weitere Punkte? - Nein.

Dann jetzt, zweiter Versuch: Ich bedanke mich sehr herzlich bei Ihnen. Ich wünsche Ihnen einen schönen Nachmittag. Vielleicht sehen wir uns noch mal bei einer anderen Erörterung. Bis dahin. Tschüss.

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 Advanced Oxygen Therapy Inc. (AOTI)	A 2
A.1.2 Ambulatorio di Cura ferite, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Ospedale Regionale di Locarno, La Carità / Ambulante Einrichtung zur Wundbehandlung des Regionalkrankenhauses Locarno „La Carità“	A 66
A.1.3 Ingenieur- und Sachverständigenbüro Hilfsmittelexperte	A 74
A.1.4 Rheinland Klinikum Dormagen.....	A 85
A.1.5 Universitätsklinikum Ruppin-Brandenburg.....	A 92
A.2 Stellungnahmen von Privatpersonen	A 97
A.2.1 Dua, Anahita	A 97
A.2.2 Edmonds, Michael	A 102
A.2.3 Frykberg, Robert.....	A 107
A.2.4 Manu, Chris	A 117

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 Advanced Oxygen Therapy Inc. (AOTI)

Autorinnen und Autoren

- Griffiths, Mike

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: N25-05
Titel: Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem
Fußulkus

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. Mike Griffiths, CEO and Medical Director AOTI Inc
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: AOTI Inc.
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte vor der Tabelle ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der Tabelle.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
--	--

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 Papiausdrucke, die vollständig mit den Quellunterlagen abgeglichen worden waren. 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 quelldatengestützten 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 (20/36). Diese rekonstruierten Werte stimmen exakt mit den publizierten Ergebnissen überein. Dies belegt unabhängig von der
--	--

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	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.
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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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 Neubewertung unter Ansatz der korrekten Daten.
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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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 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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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.
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 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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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.
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.

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. 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
--	--

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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 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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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 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.
Vorbericht: 4.6.4 (S. 13); A3.4.4 (S. 64)	<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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
Vorbericht: 4.6.7 (S. 14); A3.4.7 (S. 65)	<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 beigefügt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> 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

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
Vorbericht: 4.5 (S. 11-12); A3.3.2 (S. 62); Tab. 19 (S. 62)	<u>16. Anmerkung</u> Bei kleinen Stichprobengrößen und seltenen Ereignissen ist eine negative 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

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 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, <i>Advances in Wound Care</i>; Thanigaimani et al. 2021, <i>Diabetic Medicine</i>) 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. <i>Advances in Wound Care</i>. 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. <i>Diabet Med</i>, 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
--	--

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	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 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.

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 Raumlufthfluss + identische optimale Standardversorgung einschließlich identischer standardisierter gasdurchlässiger Schaumverbände. Der entscheidende Punkt: Das Schein-Gerät ist konstruktiv so ausgelegt, dass die Extremität unter Raumlufthbedingungen 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, χ^2 $p=0,950$). 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.
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

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	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 Wund austrocknung verursachen und damit 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.

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 Fußkrankheiten 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 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 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>
---	--

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
Vorbericht: 4.3 (S. 8); A3.3.2 (S. 62)	<u>21. Anmerkung</u> Aufgrund der zuvor erwähnten Wortbegrenzung der Fachzeitschrift konnten die Autoren nicht alle Einzelheiten des Protokollentwurfs in der Veröffentlichung 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.

Vorbericht: 4.3 (S. 8-9); Tab. 18 (S. 59-60)	<u>22. Anmerkung</u> Ausgangsunterschiede treten in kleinen randomisierten Studien trotz Randomisierung auf und sind bei GSD-bedingtem vorzeitigem 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 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
---	---

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	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.
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 Garoufalidis (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> 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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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
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 Schwäche der Studie, sondern den üblichen Charakter administrativer Korrekturen zwischen Registerversionen.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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 diesbezüglich keinen strengen Ausschluss vorsah. Die Generalisierbarkeit auf komorbide Patientenpopulationen ist damit belegt.
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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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 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

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
Vorbericht: 5.1.2 (S. 21-22)	<u>31. Anmerkung</u> Blackman 2010 ist eine prospektive Vergleichsstudie (Evidenzgrad IIb) und keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT); als solche wurde sie zur Begutachtung eingereicht. Trotz Ungleichgewichten stehen die klinischen Ergebnisse im Einklang mit dem Potenzial der Methode und dienen als Orientierung für unsere Stichprobengrößenanalyse. Die Einschränkungen von Blackman 2010 wurden bei der Konzeption der Studie Frykberg 2020 berücksichtigt und diese als doppelblinde, placebokontrollierte RCT ohne diese Schwächen durchgeführt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Blackman 2010 wurde als prospektive Vergleichsstudie (Evidenzgrad IIb) eingereicht und bewertet, nicht als RCT. Die im Abschlussbericht festzuhaltende Schlussfolgerung ist: Die methodischen Schwächen von Blackman 2010 wurden von den Studienautoren erkannt und dienen als explizite Motivation für das Design der Frykberg-2020-Studie als doppelblinde, placebokontrollierte RCT mit identischer Besuchsfrequenz in beiden Armen. Blackman 2010 belegt das klinische Potenzial der Methode; Frykberg 2020 behebt die methodischen Einschränkungen systematisch.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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 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.

Vorbericht: 5.1.2 (S. 23-24)	<u>33. Anmerkung</u> Die Autoren begründeten den Ausschluss damit, dass eine Niereninsuffizienz in ihrem Datensatz keinen signifikanten Einfluss auf die Effektschätzung hatte. Obwohl dies methodisch nicht optimal ist, nutzte das IQWiG die Studie für die potenzielle Ableitung und erkannte ihr Potenzial an. Die klinisch bedeutsamen Effektgrößen (OR 0,12 für Krankenhausaufenthalte; OR 0,20 für Amputationen) bleiben auch unter Berücksichtigung methodischer Unsicherheiten überzeugend. Die Yellin-Studie mit 220 Patienten untersucht gezielt die längerfristige, nachhaltige Heilungswirksamkeit der TWO2-Therapie hinsichtlich der Reduzierung von Krankenhausaufenthalten und Amputationen bei DFU-Patienten mit erheblichen Begleiterkrankungen in der realen klinischen Praxis und belegt über einen Zeitraum von 12 Monaten eine signifikante Verringerung beider Endpunkte. Sie zeigte zudem eine Überlegenheit bei diesen Endpunkten gegenüber anderen fortschrittlichen Behandlungsmethoden, einschließlich NPWT. Die Studie wurde kürzlich durch eine wesentlich größere retrospektive Studie von Lohr mit 3.126 Patienten ergänzt, die in einer führenden, von Fachkollegen begutachteten Fachzeitschrift der Society for Vascular Surgeons veröffentlicht wurde und über einen Zeitraum von 13,9 Monaten ähnliche signifikante Reduzierungen bei Wundrezidiven, Krankenhausaufenthalten und Amputationen bei Patienten mit ähnlichen Begleiterkrankungen in der realen Praxis nachwies. Siehe Zitate unten: 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> Der Ausschluss von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz aus der Propensity-Score-Matching-Kohorte bei Yellin 2022 ist als methodische Einschränkung anzuerkennen. Dieser Ausschluss verändert jedoch nicht die Grundaussage der Studie: massive Reduktion von Hospitalisierungen und Amputationen bei TWO2-Patienten. Die Lohr-et-al.-2026-Studie (n=3.126) schließt ausdrücklich Patienten mit ESRD/Dialyse ein und bestätigt vergleichbare Effekte. Die kombinierte Datenlage aus Yellin 2022 und Lohr
---	--

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	2026 belegt die Wirksamkeit auch in der für die Praxis relevanten komorbiden Population.

Vorbericht: 5.1.2 (S. 23-24)	<u>34. Anmerkung</u> Das Fehlen formaler Balanciertheitsprüfungen ist eine methodische Schwäche, die das IQWiG zutreffend benennt. Dennoch hat das IQWiG das Potenzial der Methode anerkannt. Die Effektgrößen sind klinisch so substantiell, dass sie das Potenzial der Methode auch bei methodischen Einschränkungen glaubwürdig belegen. Die Yellin-Studie mit 220 Patienten untersucht gezielt die langfristige, nachhaltige Wirksamkeit der TWO2-Therapie hinsichtlich der Reduktion von Hospitalisierungen und Amputationen bei realen DFU-Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten und weist signifikante Reduktionen bei beiden Endpunkten über 12 Monate nach. Zudem wurde eine Überlegenheit gegenüber anderen fortschrittlichen Modalitäten, einschließlich der Vakuumversiegelung (NPWT), belegt. Die Studie wurde kürzlich durch eine deutlich umfangreichere retrospektive Studie von Lohr mit 3.126 Patienten ergänzt, die in einer führenden, peer-reviewten Fachzeitschrift der Society for Vascular Surgeons veröffentlicht wurde und ähnlich signifikante Reduktionen bei Wundrezidiven, Hospitalisierungen und Amputationen bei vergleichbar komorbiden Patienten in der klinischen Versorgungsrealität über einen Zeitraum von 13,9 Monaten nachweist. 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> Das Fehlen formaler Balanciertheitsprüfungen ist eine methodische Einschränkung retrospektiver Versorgungsstudien, die das IQWiG zutreffend benennt und die durch das Propensity-Score-Matching teilweise kompensiert wird. Entscheidend ist, dass das IQWiG trotz dieser Einschränkung das Potenzial der Methode anerkennt. Im Abschlussbericht ist festzuhalten: Die Effektgrößen der Yellin-Studie (83 % weniger Hospitalisierungen, OR 0,12; 75 % weniger Amputationen, OR 0,20) sind so substantiell, dass methodische Einschränkungen den Befund nicht erklären können. Ergänzend ist die Lohr-2026-Studie mit 3.126 Patienten als Bestätigung dieser Befunde anzuführen.
---	---

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>

Vorbericht: 5.1.2 (S. 23)	<u>35. Anmerkung</u> Als retrospektive Real-World-Studie aus Veteranen-Krankenhäusern spiegelt Yellin 2022 die klinische Versorgungsrealität wider, in der Behandlungsprotokolle variieren können. Die fehlende Standardisierung ist typisch für retrospektive Versorgungsforschung und mindert den Wert als Potenzialnachweis, hebt ihn jedoch nicht auf. Die Yellin-Studie mit 220 Patienten untersucht gezielt die langfristige, nachhaltige Wirksamkeit der TWO2-Therapie hinsichtlich der Reduktion von Hospitalisierungen und Amputationen bei realen DFU-Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten und weist signifikante Reduktionen bei beiden Endpunkten über 12 Monate nach. Zudem wurde eine Überlegenheit gegenüber anderen fortschrittlichen Modalitäten, einschließlich der Vakuumversiegelung (NPWT), belegt. Die Studie wurde kürzlich durch eine deutlich umfangreichere retrospektive Studie von Lohr mit 3.126 Patienten ergänzt, die in einer führenden, peer-reviewten Fachzeitschrift der Society for Vascular Surgeons veröffentlicht wurde und ähnlich signifikante Reduktionen bei Wundrezidiven, Hospitalisierungen und Amputationen bei vergleichbar komorbiden Patienten in der klinischen Versorgungsrealität über einen Zeitraum von 13,9 Monaten nachweist. 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> Die Variabilität der Behandlungsprotokolle in Veteranenkrankenhäusern ist typisch für retrospektive Real-World-Studien und mindert den Wert der Daten als Potenzialbeleg nicht. Im Gegenteil: Wenn trotz variierter Protokolle und heterogener Behandlungssettings statistisch hochsignifikante Reduktionen bei klinisch harten Endpunkten (Hospitalierungen, Amputationen) erreicht werden, ist dies ein starkes Signal für die Robustheit des Therapieeffekts unter Alltagsbedingungen. Der Abschlussbericht sollte dies als Stärke, nicht als Schwäche der Studie einordnen.
--------------------------------------	--

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
Vorbericht: 5.1.2 (S. 23); 5.1.3 (S. 25-26)	<u>36. Anmerkung</u> Das IQWiG selbst bewertet die Ergebnisse als 'hinreichend übertragbar auf die Gesamtpopulation mit DFU' (Abschnitt 5.1.2), da DFU bei Männern signifikant häufiger vorkommt und die pathophysiologischen Mechanismen geschlechtsunabhängig sind. Die männliche Dominanz in Veteraneneinrichtungen ist systembedingt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Das IQWiG hat die Ergebnisse der Yellin-Studie selbst als 'hinreichend übertragbar auf die Gesamtpopulation mit DFU' eingestuft (Vorbericht, Abschnitt 5.1.2). Die männliche Dominanz in Veteranenkrankenhäusern ist systembedingt und schränkt die Übertragbarkeit nicht ein, da die pathophysiologischen Mechanismen der DFU-Heilung geschlechtsunabhängig sind. Im Abschlussbericht ist diese Selbsteinschätzung des IQWiG beizubehalten und die Übertragbarkeit als gegeben anzuerkennen.
Vorbericht: 5.1.2 (S. 23)	<u>37. Anmerkung</u> Bei retrospektiven Analysen elektronischer Patientenakten hängt die Verfügbarkeit von Endpunkten von der Kodierpraxis und der Dokumentationsqualität ab. Die berichteten Endpunkte (wundassoziierte Hospitalisierung und Amputation) sind klinisch besonders patientenrelevant und stellen für sich allein eine ausreichende Basis für die Potenzialableitung dar. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Bei retrospektiven Analysen elektronischer Patientenakten hängt die Verfügbarkeit von Endpunkten zwangsläufig von der klinischen Dokumentationspraxis und der ICD-Kodierung ab. Die bei Yellin 2022 berichteten Endpunkte – wundassoziierte Hospitalisierung und Amputation – sind die klinisch patientenrelevantesten Endpunkte bei DFU und stellen für sich allein eine ausreichende Basis für die Potenzialableitung dar. Diese Endpunkte werden auch in der Lohr-2026-Studie (n=3.126) mit vergleichbaren Effekten bestätigt.

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 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
--	--

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung</u> 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.

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 Nutzensnachweis → Kernaussage. Nach Vorlage der korrekten Masterdaten bricht diese Kausalkette am ersten Glied: Die IPD-Inkonsistenz ist auf einen identifizierten und erklärten Übermittlungsfehler zurückzuführen; 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.
--	---

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
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. 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.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.</i>
Vorbericht A4.2 (S. 68); 6 (S. 27)	<u>41. Anmerkung</u> Das IQWiG verweist in A4.2 darauf, dass die IWGDF ihre Empfehlung 2023 auf eine 'conditional recommendation' beschränkt 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.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

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. *Advances in Wound Care*. 2022;11(12):657-665.
doi:10.1089/wound.2021.0118

Lohr J, Boulton A, Hingorani A et al. 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

Kerr M, Wild D, Edmonds M, Boulton AJM. Cost effectiveness of topical wound oxygen therapy for chronic diabetic foot ulcers. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2025;39:109016. doi:10.1016/j.jdiacomp.2025.109016.

A - AOTI TWO2 DFU DATA, archivierte Hardcopy (korrekte Masterdaten der Frykberg 2020 Studie)

B – AOTI TWO2 Final Statistical Report (korrekte Masterdaten der Frykberg 2020 Studie)

C – AOTI TWO2 DFU DATA, PDF der Excel-Datei (korrekte Masterdaten der Frykberg 2020 Studie) **Anmerkung: Excel-Datei kann zur Verfügung gestellt werden.**

**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

Version 2.4

21st May 2019

Peter J Franks PhD

Centre for Research & Implementation of Clinical Practice

128 Hill House

210 Upper Richmond Road

London SW15 6NP

The following statistical analysis examines the data from the clinical trial entitled “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” sponsored by AOTI Ltd, Qualtech House, Parkmore West Business Park, Ballybrit, Galway, Ireland

This final report provides analysis after all source data verifications and queries have been completed and includes additional multivariable analysis requested by journal peer reviewers, together with standard tables which describe the data.

Baseline Characteristics

Table 1. Details at Baseline				
	Group A	Group B	t-test	
N	37	36	T (df)	p-value
Age (years)				
Mean	61.9	64.6	1.25 (71)	0.21
Std. Deviation	9.5	10.3		
Median	60	65		
Minimum	42	38		
Maximum	85	83		
Count	37	36		
Missing	0	0		
BMI (kg/m²)				
Mean	31.2	30.8	0.19 (70)	0.85
Std. Deviation	7.6	5.9		
Median	28.3	29.9		
Minimum	21.1	18.3		
Maximum	47.2	42.2		
Count	36	36		
Missing	1	0		
Ulcer area				
Mean	3.22	3.02	0.33 (71)	0.74
Median	2.54	2.66		
Std. Deviation	2.51	2.16		
Minimum	0.74	0.54		
Maximum	13.05	11.69		
Count	37	36		
Missing				
Ulcer Duration				
Mean	174.6	160.3	0.64 (70)	0.53
Median	94.0	96.0		
Std. Deviation	159	136		
Minimum	44	47		
Maximum	374	365		
Count	36	36		
Missing	1	0		

	Group A		Group B		Chi ² (df)	P-value
Gender	N	Percent	N	Percent		
Female	6	16.2	4	11.1	0.40 (1)	0.526
Male	31	83.8	32	88.9		
Total	37		36			
Diabetes						
Present	4	10.8	4	11.1	0.002(1)	0.97
Absent	33	89.2	32	88.9		
Total	37		36			
Hypertension						
Present	30	81.1	28	77.8	0.12 (1)	0.73
Absent	7	18.9	8	22.2		
Total	37		36			
CV						
Present	9	24.3	13	36.1	1.20 (1)	0.27
Absent	28	75.7	23	63.9		
Total	37		36			
Lipid						
Present	25	67.6	23	63.9	0.11 (1)	0.74
Absent	12	32.4	13	36.1		
Total	37		36			
PAD						
Present	4	10.8	10	27.8	3.39 (1)	0.066
Absent	33	89.2	26	72.2		
Total	37		36			
Venous						
Present	1	2.7	2	5.6	0.38 (1)	0.54
Absent	36	97.3	34	94.4		
Total	37		36			
Oedema						
Present	1	2.7	3	8.3	1.12 (1)	0.29
Absent	36	97.3	33	91.7		
Total	37		36			
Charcot						
Present	3	8.1	1	2.8	1.00 (1)	0.32
Absent	34	91.9	35	97.2		
Total	37		36			
Renal disease						
Present	6	16.2	10	27.8	1.42 (1)	0.23
Absent	31	83.8	26	72.2		
Total						
Neurological disease						
Present	31	83.8	28	77.8	0.42 (1)	0.52
Absent	6	16.2	8	22.2		
Total	37		36			
Off loading						
Yes	25	67.6	23	63.9	1.32 (2)	0.52
No	9	24.3	7	19.4		
N/A	3	8.1	6	16.7		

Location						
D	5	13.5	8	22.2		
M	4	10.8	1	2.8	3.48 (3)	0.32
P	22	59.5	18	50.0		
T	6	16.2	9	25.0		

	Group A		Group B			
	N	percent	N	percent	Chi ² (df)	p-value
					5.24 (1)	0.022
Previous Amputation-minor						
Present	7	18.9	17	47.2	6.62 (1)	0.010
Absent	30	81.1	19	52.8		
Total	37		36			
Previous Amputation-major						
Present	1	2.7	0	0.0	0.99 (1)	0.320
Absent	36	97.3	36	100.0		
Total	37		36			

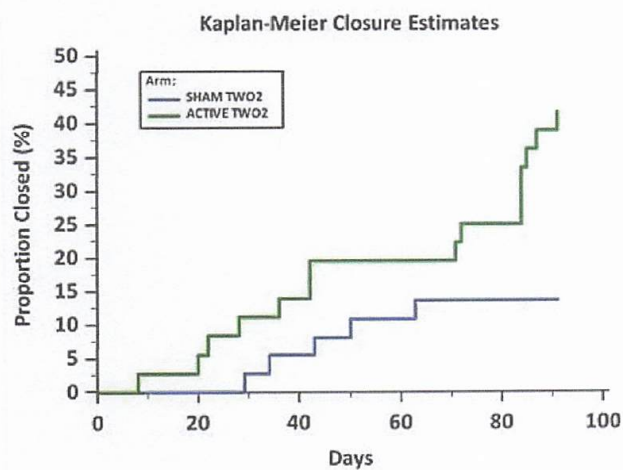
There had been a significantly greater number of previous amputations overall in the B arm, p=0.022.

Primary Endpoint Outcome: Complete Healing at Week 12

Table 2. Outcome at Week 12			
Arm	A	B	Total
Closed	5	15	20
Open	31	18	49
Withdrawn	1	3	4
Withdrawal Reasons			
Reason			
Death	0	0	0
Amputation	1	2	3
Concomitant illness	0	1	1

Pearson Chi χ^2 (df) of 7.27 (1), $p=0.007$

Figure 1



Log rank test $\chi^2(1)$ of 6.75, $p=0.009$

Odds and Hazard Ratios:

Odds ratio (12 weeks) = 4.57 (1.19, 17.57), $p=0.010$

Hazard Ratio = 3.64 (1.11, 11.94), $p=0.013$,

Effect of Confounding Variables on the Outcome of Treatment (Odds Ratio)

Table 2A			
Model	Odds Ratio	97.5% CI	p-value
Random group (RG)	4.57	1.19, 17.57	0.010
RG+ Initial area	4.59	1.16, 18.06	0.011
RG+ Ulcer duration	4.36	1.13, 16.84	0.013
RG+ HbA1c%	4.57	1.18, 17.82	0.010
RG+ Gender	4.68	1.20, 18.16	0.009
RG+ neuropathy	4.78	1.23, 18.62	0.008
RG+ age	4.74	1.21, 18.58	0.009
RG+ UTC grade (I vs II)	6.00	1.44, 24.93	0.004

The only confounder that had a major impact on the odds ratio was the UTC grade which led to a higher odds ratio. This was as a result of the disparity between groups given below, where there was a higher proportion of UTC Grade II wounds in the B arm:

Table 2B	A	B
UTC grade I	31 (83.8%)	22 (61.1%)
UTC grade II	6 (16.2%)	14 (38.9%)

Outcome by UTC grade (All Arms)

Table 2C	Unhealed	Healed
UT scale I	37 (69.8%)	16 (30.2%)
UT scale II	16 (80.0%)	4 (20.0%)

Odds and Hazard Ratios after adjustment for UT grade

Odds ratio (12 weeks) = 6.00 (1.44, 24.93), p=0.004

Hazard Ratio = 4.66 (1.36, 15.98), p=0.004

.

Secondary Outcomes

Table 3. Outcome at Week 38			
Arm	A	B	Total
Closed	10	20	30
Open	12	10	22
Withdrawn	14	6	21
Withdrawal Reasons			
Reason			
Death	2	2	4
Amputation (trial limb)	1	2	3
Amputation (contralateral limb)	1	0	1
Concomitant illness	0	1	1
Patient request/ LTFU	10	0	10
SAE Withdrawal of vascular intervention	0	1	1

Table 4. Outcome at Week 38 in all randomised patients			
Arm	A	B	Total
	N (%)	N (%)	N
Closed	10 (27.0)	20 (55.6)	30
Open/withdrawn/LTFU	27 (73.0)	16 (44.4)	5
total	37	36	

A significant difference between groups was observed with a $\chi^2 (1) = 6.13$, $p=0.013$

Table 4A. Outcome at Week 38 in patients closed at 12 weeks (recurrence)			
Arm	A	B	Total
	N (%)	N (%)	N
Closed	2 (40.0)	13 (86.7)	15
Open/withdrawn	3 (60.0)	2 (13.3)	5

Fishers exact test was used to compare closed versus other outcomes between the two groups. The difference achieved a p-value of $p=0.07$

Table 5. Change in Wound Area Measurements (Baseline-week 12) in Participants with Open Ulcers at the end of the trial

	Group A	Group B	t-test	
N	23	14	T (df)	p-value
Absolute change in ulcer area (cm²)				
Mean	0.40	1.97	2.12 (35)	0.041
Std. Deviation	1.75	2.75		
Median	0.69	1.27		
Minimum	-4.6	-1.19		
Maximum	2.89	9.45		
Count	23	14		
Percentage change in Ulcer Area (%)				
Mean	27.5	33.5	0.31	0.76
Std. Deviation	54.9	51.7		
Median	27.2	48.3		
Minimum	-92.7	-96.7		
Maximum	92.4	87.1		
Count	23	14		
Absolute change in ulcer area in participants with ulcers >4cm²				
Mean	-1.34	4.12	2.85 (8)	0.021
Std. Deviation	1.18	1.51		
Median	2.65	3.37		
Minimum	-4.64	-0.06		
Maximum	1.94	8.31		
Count	5	5		
Percentage change in ulcer area in participants with ulcers >4cm²				
Mean	-24.5	52.2	2.85 (8)	0.021
Std. Deviation	24.1	11.9		
Median	53.9	26.7		
Minimum	-91.5	19.1		
Maximum	42.4	85.4		
Count	5	5		

Absolute change in ulcer area over 12 weeks = 0.40 (1.75) vs 1.97 (2.75), p=0.041

Absolute change in ulcer area in ulcers >4 cm² over 12 weeks = -1.34 (1.18) vs, 4.12 (1.51) p=0.021

Table 6. Proportion of patients achieving a 50% reduction in Ulcer Area						
	Group A		Group B			
N	N	Percent	N	Percent	Chi ² (df)	p-value
4 weeks						
Present	11	31.43	13	38.24	0.35 (1)	0.55
Absent	24	68.57	21	61.76		
8 weeks						
Present	13	43.33	21	67.74	3.68 (1)	0.055
Absent	17	56.67	10	32.26		
12 weeks						
Present	15	40.54	21	58.33	2.31 (1)	0.128
Absent	22	59.46	15	41.67		

Proportion of patients achieving a 50% reduction in Ulcer Area resulted in a Log rank (1 df) of 2.52, p=0.112

Table 7. Time to healing in those whose ulcers closed (in weeks)					
	Group A		Group B		t-test
N	5		15		T (df) p-value
Mean	6.3		8.2		0.96 (18) 0.35
Std. Deviation	1.9		4.2		
Median	6.1		10.1		
Minimum	4.1		1.1		
Maximum	9.0		13		
Count	5		15		

Time to complete wound closure in weeks was 6.3 (1.9) vs 8.2 (4.2), p=0.350

Table 8. Wound Perimeter Measurements in Participants with Open Ulcers				
	Group A	Group B	t-test	
N	37	36	t-value	p-value
Baseline				
Mean	6.85	6.22	0.75 (71)	0.45
Std. Deviation	4.18	2.85		
Median	5.79	5.55		
Minimum	3.21	2.70		
Maximum	27.97	13.46		
Count	37	36		
Week 4				
Mean	5.54	5.26	0.30 (64)	0.77
Std. Deviation	4.33	3.03		
Median	4.31	4.53		
Minimum	1.17	1.23		
Maximum	25.03	11.73		
Count	34	32		
Week 8				
Mean	6.14	4.67	1.17 (50)	0.25
Std. Deviation	5.68	2.96		
Median	4.31	3.80		
Minimum	1.30	1.02		
Maximum	28.43	10.39		
Count	26	26		
Week 12				
Mean	5.70	5.72	0.01 (35)	0.99
Std. Deviation	5.36	2.41		
Median	3.85	5.80		
Minimum	1.18	2.22		
Maximum	25.30	10.12		
Count	23	14		

The difference between groups over the duration of follow up had a mean of -0.51 cm (95%CI -2.13 to 1.10 cm), $z=-0.63$, $p=0.53$ in favour of the B arm

Table 9. Blood Measurements at Baseline and 12 weeks				
	Group A	Group B	t-test	
N	37	36	T (df)	p-value
A1SC Baseline				
Mean	8.14	8.43	0.74 (70)	0.46
Std. Deviation	1.49	1.75		
Median	7.95	8.2		
Minimum	6.1	5.4		
Maximum	11.6	11.8		
Count	36	36		
A1SC week 12				
Mean	8.44	8.25	0.33 (45)	0.74
Std. Deviation	1.75	2.16		
Median	8.05	7.7		
Minimum	5.2	4.7		
Maximum	12.7	13.6		
Count	26	21		
Pre-albumen Baseline				
Mean	23.6	24.4	0.29 (27)	0.61
Std. Deviation	8.0	5.1		
Median	20.6	25.0		
Minimum	15.0	13.0		
Maximum	42.0	32.0		
Count	15	14		
Pre-albumen week 12				
Mean	22.3	15.9	1.79 (20)	0.088
Std. Deviation	6.2	10.5		
Median	21.9	20.0		
Minimum	13	0.3		
Maximum	34	27.0		
Count	13	9		
CRP- Baseline				
Mean	14.7	6.9	2.01 (53)	0.049
Std. Deviation	18.2	10.1		
Median	9.3	2.4		
Minimum	0.3	0.25		
Maximum	74.1	50.2		
Count	25	30		
CRP- week 12				
Mean	10.2	7.2	0.82 (42)	0.42
Std. Deviation	14.9	9.2		
Median	4.4	2.9		
Minimum	0.24	0.3		
Maximum	62.5	31.8		
Count	22	22		

Creatinine- Baseline				
Mean	1.19	1.28	0.50 (69)	0.57
Std. Deviation	0.34	0.92		
Median	1.14	1.09		
Minimum	0.62	0.51		
Maximum	2.21	6.2		
Count	35	36		
Creatinine- week 12				
Mean	1.96	1.11	0.82 (49)	0.42
Std. Deviation	0.43	0.31		
Median	1.15	1.06		
Minimum	0.56	0.62		
Maximum	2.70	1.66		
Count	28	23		

Table 10. Pain Levels at Baseline, week 4, week 8 and week 12				
	Group A	Group B	t-test	
N	37	36	T (df)	p-value
Baseline				
Mean	2.57	1.53	1.81 (68)	0.07
Std. Deviation	2.62	2.18		
Median	2.2	0.5		
Minimum	0	0		
Maximum	8.0	8.0		
Count	35	35		
Week 4				
Mean	1.86	1.25	1.17 (66)	0.24
Std. Deviation	2.16	2.13		
Median	1.2	0.3		
Minimum	0	0		
Maximum	7.3	9.5		
Count	35	33		
Week 8				
Mean	2.00	1.10	1.64 (52)	0.11
Std. Deviation	2.35	1.60		
Median	1.1	0.2		
Minimum	0	0		
Maximum	7.2	5.1		
Count	28	26		
Week 12				
Mean	1.93	1.65	0.41 (50)	0.68
Std. Deviation	2.52	2.20		
Median	0.75	0.4		

Minimum	0	0		
Maximum	7.7	7.6		
Count	28	24		

Over the duration of follow up there was a mean pain reduction of -0.66 pain units (95%CI -1.56 to 0.24), z=-1.44, p=0.15 in favour of the B arm

Table 11. Texas Score at Baseline, week 4, week 8 and week 12							
		Group A		Group B		Chi squared	
		N	Percent	N	percent		
N		37		36		Chi (df)	p-value
Baseline							
	IA	27	73.0	20	55.6		
	IB	2	5.4	1	2.8	5.29 (5)	0.38
	IC	2	5.4	1	2.8		
	IIA	4	10.8	9	25.0		
	IIB	0	0	1	2.8		
	IIC	2	5.4	4	11.1		
Week 4							
	IA	30	88.2	24	72.7		
	IB	0	0	1	3.0	5.25 (4)	0.26
	IC	1	2.9	0	0		
	IIA	3	8.82	7	21.2		
	IIIA	0	0	1	3.0		
Week 8							
	IA	24	85.7	17	70.8		
	IB	1	3.6	1	4.2		
	IC	0	0	1	4.2	2.57 (4)	0.63
	IIA	2	7.1	4	16.7		
	IIIA	1	3.6	1	4.2		
Week 12							
	IA	23	85.2	16	80.0		
	IIA	2	7.4	3	15.0	1.45 (3)	0.70
	IIB	1	3.7	0	0		
	IIIA	1	3.7	1	5.0		

Fishers exact test was used to compare all grouped UT1 Grades vs UT2 Grades at Baseline, this achieved a p-value of p=0.04

Table 12. Relationship between University of Texas Stage and Healing at 12 weeks						
UT stage	Open		Closed		Chi ² (df)	P-value
	N	Percent	N	Percent		
I	37	69.8	16	30.2	0.76 (1)	0.38
II	16	80.0	4	20.0		
Total						

Table 13. Euroqol at Baseline, Week 4, Week 8 and Week 12					
		Group A	Group B	t-test	
N		37	36	T (df)	p-value
Baseline					
Mean	0.66	0.71	1.02 (69)	0.31	
Std. Deviation	0.28	0.21			
Median	0.68	0.73			
Minimum	-0.09	0.18			
Maximum	1.00	1.00			
Count	37	34			
Week 4					
Mean	0.68	0.81	2.02 (60)	0.05	
Std. Deviation	0.25	0.24			
Median	0.69	0.86			
Minimum	-0.09	0.02			
Maximum	1.00	1.00			
Count	33	29			
Week 8					
Mean	0.70	0.69	0.12 (54)	0.90	
Std. Deviation	0.25	0.29			
Median	0.73	0.76			
Minimum	0.14	-0.01			
Maximum	1.00	1.00			
Count	30	26			
Week 12					
Mean	0.71	0.72	0.19 (49)	0.85	
Std. Deviation	0.28	0.27			
Median	0.75	0.76			
Minimum	-0.09	0.12			
Maximum	1.00	1.00			
Count	26	25			

The difference between groups over the duration of follow up had a mean of 0.07 (95%CI -0.03 to 0.17), z=1.36, p=0.17 in favour of group B

Table 14. Cardiff Wound Impact Schedule at Baseline and Week 12

	Group A	Group B	t-test	
SOCIAL LIFE			T (df)	p-value
Baseline				
Mean	69.5	68.2		
Std. Deviation	21.6	23.2		
Median	73.2	66.1	0.24 (66)	0.81
Minimum	21.4	12.5		
Maximum	100	100		
Count	34	34		
Week 12				
Mean	76.2	76.1		
Std. Deviation	20.7	25.2		
Median	75	86.6	0.01 (57)	0.99
Minimum	33.9	8.9		
Maximum	100	100		
Count	31	28		
Difference (Baseline-week 12)				
Mean	4.1	7.9		
Std. Deviation	12.4	16.9		
Median	1.8	1.8	0.96 (54)	0.34
Minimum	-16.1	-25		
Maximum	33.9	37.5		
Count	29	27		
WELL BEING				
Baseline				
Mean	54.4	54.5		
Std. Deviation	23.7	21.1		
Median	53.6	55.4	0.01 (65)	0.99
Minimum	7.1	0		
Maximum	100	100		
Count	35	32		
Week 12				
Mean	58.3	64.9		
Std. Deviation	23.2	19.9		
Median	58.9	69.6	1.16 (56)	0.25
Minimum	14.3	25		
Maximum	100	100		
Count	30	28		
Difference (Baseline-week 12)				
Mean	-0.1	9.1		
Std. Deviation	16.9	13.9		
Median	0	3.6	2.18 (53)	0.033
Minimum	-50	-17.9		
Maximum	32.1	39.3		
Count	29	26		

	Group A	Group B	t-test	
PHYSICAL SYMPTOM			T (df)	p-value
Baseline				
Mean	66.4	73.0		
Std. Deviation	23.6	23.2		
Median	65.6	79.2	1.16 (66)	0.25
Minimum	24.0	18.8		
Maximum	100	100		
Count	35	33		
Week 12				
Mean	58.3	64.9		
Std. Deviation	23.2	19.9		
Median	58.9	69.6	1.21 (57)	0.23
Minimum	14.3	25		
Maximum	100	100		
Count	30			
Difference (Baseline-week 12)				
Mean	4.6	12.1		
Std. Deviation	11.8	23.2	1.55 (54)	0.13
Median	2.1	3.6		
Minimum	-16.7	-12.5		
Maximum	29.2	95.1		
Count	30	26		

Well-being improvement between baseline and week 12 = 20.1 (16.9) vs 9.1 (13.9), p=0.033

Social life improvement between baseline and week 12 = 4.1 (12.4) vs 7.9 (16.9), p=0.340

Physical symptom improvement between baseline and week 12 = 4.6 (11.8) vs 12.1 (23.2), p=0.130

Table 14. Serious Adverse events				
	Group A	Group B	Chi2 (df)	p-value
Patients	8	8		
Events	10	10		
			0.005 (1)	0.943
Wound Infection	2	3		
Osteomyelitis	5	2		
Hypoglycemic event	1	0		
UTI	0	2		
Necrotic tissue	1	0		
Cardiovascular event	0	1		
Ulceration	0	1		
Maceration/ dermatitis	1	0		
Pneumonia	0	1		

Table 15. Adverse events				
	Group A	Group B	Chi2 (df)	p-value
Patients	8	8		
Events	8	8		
			0.004 (1)	0.950
Ulceration	0	3		
Wound / ulcer decline	0	2		
Infection	1	1		
Osteomyelitis	0	1		
Necrotic tissue	1	0		
Cellulitis	1	0		
Swelling/oedema	1	1		
Maceration	2	0		
Dermatitis	1	0		
Contusion	1	0		

No significance in SAE seen between either Group p=0.943

No significance in AE seen between either Group p=0.950

Table 16. Serious Adverse Events										
Group A										
Number	Event term	Event term	Action	Related	Outcome	Hosp	Amplx	AmpOr	Died	Withdrew
10114	Osteomyelitis				RWS					
10130	hypoglycaemia			N	R					
10140	Renal disease			N	R	Y				
10602	Wound infection		None	N			Y		Y	
10702	Necrotic tissue	Infection		N			Y		Y	
10801	Osteomyelitis		Discontinued	N		Y	Y			Y
30103	Maceration dermatitis	Arterial occlusion	None			Y				
30305	Osteomyelitis	UTI	None	N	R					
Group B										
10107	Wound infection			N	R	Y				
10120	Osteomyelitis			N	R		Y			
10603	UTI		None	N		Y			Y	
10902	CV event		None	N					Y	
10903	Wound infection		Discontinued	N			Y			Y
30101	Ulceration	Osteomyelitis	None	N	R	Y				
30105	Osteomyelitis		None	N	RWS	Y				
30111	Wound infection			P	UK	Y				Y
30302	Pneumonia			N	R	Y				

21-5- 2019

19

A.1.2 Ambulatorio di Cura ferite, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Ospedale Regionale di Locarno, La Carità / Ambulante Einrichtung zur Wundbehandlung des Regionalkrankenhauses Locarno „La Carità“

Autorinnen und Autoren

- Gaechter, Bernd

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: N25-05
Titel: Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem
Fußulkus

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und
beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum
(Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. Med. Bernd Gaechter
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) 1.1.1.1 ☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Ambulatorio di Cura ferite EOC (Ente Ospedaliero Cantonale) Ospedale Regionale di Locarno, La Carita, Via all'Ospedale 1, CH-6600 Locarno ☒ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

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 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 Gewebehypoxie 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 %)**
- 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 guideline NG19)

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:
 - o Gute Wirkung bei langsam heilenden Ulzera
 - o Keine sicherheitsrelevanten Komplikationen

→ Meine Daten unterstützen eine frühere Integration in den Behandlungsalgorithmus

Gesamtbewertung

- Meine Beobachtungsstudie bestätigt die Ergebnisse aus:
 - o randomisierten kontrollierten Studien
 - o großen Kohortenanalysen
- Die Heilungsraten sind:
 - o klinisch relevant
 - o konsistent mit publizierter Evidenz
- Zusätzlich liefern meine Daten:
 - o praxisnahe Real-World-Evidenz
 - o Hinweise auf gute Sicherheit und Umsetzbarkeit

Zusammenfassende Schlusssatz

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.

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. **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** Robert G. Frykberg, Peter J. Franks, Michael Edmonds, Jonathan N. Brantley, Luc T ot, Thomas Wild, Matthew G. Garoufalis, Aliza M. Lee, Janette A. Thompson, G rard Reach, Cyaandi R. Dove, Karim Lachgar, Dirk Grottemeyer, and Sophie C. Renton, on behalf of the TWO2 Study Group <https://doi.org/10.2337/dc19-0476>
 2. July 2025 exceptional **surveillance of diabetic foot problems: prevention and management (NICE guideline NG19)** Surveillance report Published: 3 July 2025 www.nice.org.uk
 3. JVS-Vascular Insights Available online 20 March 2026, 100404In Press, Journal Pre-proof • **Retrospective Review of 3126 Patients with Chronic Lower Extremity Wounds Treated with Intermittent Topical Oxygen Therapy** Joann M. Lohr MD 1 2 4, Andrew J.M. Boulton MD 2, Anil Hingorani MD 3, Palma M. Shaw MD 4, Vincent L. Rowe MDS, Lee C. Rogers DPM 6, Anahita Dua MD 71 Department of Surgery, Wm. Jennings Bryan Dorn VA Medical Center, Columbia, SC, USA - Division of Diabetes, Endocrinology and Gastroenterology, School of Medical Sciences, University of Manchester, and Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK
 1. Department of Surgery, New York University Langone Hospital-Brooklyn, and Total Vascular Care, Brooklyn, NY, USA
 2. Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA
 3. Division of Vascular and Endovascular Surgery, David Geffen School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA
 4. Department of Orthopedic Surgery, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA
 5. Department of Vascular and Endovascular Surgery, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA
- Received 10 November 2025, Revised 4 March 2026, Accepted 6 March 2026, Available online 20 March 2026.

A.1.3 Ingenieur- und Sachverständigenbüro Hilfsmittelexperte

Autorinnen und Autoren

- Kamps, Norbert

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: N25-05
Titel: Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem
Fußsulkus

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und
beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum
(Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dipl.-Ing. Norbert Kamps, Sachverständiger für Hilfsmittelversorgung
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Ingenieur- und Sachverständigenbüro Hilfsmittelexperte ☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

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.

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 beträfen 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.

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, 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 Einschränkungsggrund der einzigen derzeit vorliegenden internationalen Leitlinienempfehlung seit März 2025 entfallen ist – ein Umstand, der im Abschlussbericht ausdrücklich zu würdigen ist.

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.

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

A 4.1 [S. 68])

Anmerkung

Der Vorbericht hält fest, keine der herangezogenen systematischen Übersichten 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 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.

Vorgeschlagene Änderung

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 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.

A 4.2 [S. 68])

Anmerkung

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 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 Verschiebung der internationalen Bewertungslage.

Vorgeschlagene Änderung

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.

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.

5.1 [S. 19ff]; 5.1.3 [S. 26] Potenzialableitung

Anmerkung

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 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.

Vorgeschlagene Änderung

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 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.

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.

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] ECRI Institute. Clinical Evidence Assessment: Topical Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcers. Juni 2025. (Volltext als PDF beigelegt)

[2] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2025 exceptional surveillance of topical wound oxygen therapy for diabetic foot ulcers (NICE guideline NG19). Surveillance report. 3. Juli 2025. (Volltext als PDF beigelegt)

[3] Lohr JM et al. Retrospective Review of 3126 Patients with Chronic Lower Extremity Wounds Treated with Intermittent Topical Oxygen Therapy. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders (JVSVI). 2026. doi: 10.1016/j.jvsvi.2026.100404. (Volltext als PDF beigelegt)

[4] Kerr M, Wild D, Edmonds M, Boulton AJM. Cost effectiveness of topical wound oxygen therapy for chronic diabetic foot ulcers. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2025;39:109016. doi:10.1016/j.jdiacomp.2025.109016. (Volltext als PDF beigelegt)

A.1.4 Rheinland Klinikum Dormagen

Autorinnen und Autoren

- Pintér, Laszlo
- Riedel, Christian
- Schlüter, Stefan

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: N25-05
Titel: Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem
Fußulkus

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Pintér, Laszlo; Dr. med. (H) ; Chefarzt der Abteilung für Gefäßchirurgie und endovaskuläre Therapie
Riedel, Christian; Oberarzt der Abteilung für Gefäßchirurgie und endovaskuläre Therapie
Schlüter, Stefan; Projektbeauftragter Weiterbildungsassistent der Abteilung für Gefäßchirurgie und endovaskuläre Therapie
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Rheinlandklinikum Dormagen ☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

Kapitel, Abschnitt im Dokument, auf den sich Ihre Anmerkung bezieht (z. B. 3.4 [S. 16])

4.7 [S. 15–18], 5.1.3 [S. 25–26], 5.1.4 [S. 26], A4.3 [S. 68]

Anmerkung

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 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 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 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.

Vorgeschlagene Änderung

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 heilenden diabetischen Fußulzera ausdrücklich begrüßen.

Kapitel, Abschnitt im Dokument, auf den sich Ihre Anmerkung bezieht (z. B. 3.5 [S. 17])

4.2 [S. 6–7], 4.6.2 [S. 12–13], 4.6.8 [S. 14–15], 6 [S. 27]

Anmerkung

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].

Vorgeschlagene Änderung

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. |

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) N25-05: Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus. Version 1.0, Stand 18.03.2026. Fundstellen: Seite v (Fazit); Seite 25–26 (5.1.3/5.1.4); Seite 68 (A4.3 Relevante Aspekte für Betroffene). Zitiert für: fehlender formaler

Nutzensnachweis, Potenzialableitung aus Amputation und wundassoziiierter Hospitalisierung, gute Durchführbarkeit einer Erprobungsstudie und besondere Relevanz von Mobilität bzw. vollständigem Wundverschluss.

[2] 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;43:616–624. doi:10.2337/dc19-0476. Fundstellen: S. 616 (Abstract/Results); S. 620–622, insbesondere Tabelle 3. Zitiert für: 41,7 % versus 13,5 % vollständiger Wundverschluss nach 12 Wochen, 56 % versus 27 % verschlossene Ulzera nach 12 Monaten, Vorteil bei der CWIS-Komponente „well-being improvement“, keine device-related adverse events.

[3] 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. *Adv Wound Care*. 2022. doi:10.1089/wound.2021.0118. Fundstellen: S. 1 (Abstract); S. 5 (Tabelle 2); S. 7 (Tabelle 3). Zitiert für: 82 % weniger Hospitalisierungen und 73 % weniger Amputationen in den propensity-score-gematchten Kohorten sowie höhere Risiken ohne TWO2 in der logistischen Regression.

[4] Lohr JM et al. Retrospective Review of 3126 Patients with Chronic Lower Extremity Wounds Treated with Intermittent Topical Oxygen Therapy. *JVSVI*. 2026. Fundstelle: Seite 10/23, Abschnitt „Sub-Group Analysis“, Unterabschnitt „DFU“. Zitiert für: DFU-Subgruppe n = 2257, Heilungsrate 63,3 %, mittlere Heilungszeit 4,2 Monate, Retreatmentrate 3 %.

[5] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2025 exceptional surveillance of topical wound oxygen therapy for diabetic foot ulcers (NICE guideline NG19). Juli 2025. Fundstellen: Seite 1 („Surveillance decision“/„Surveillance proposal“); Seite 10–11 („Impact of new evidence and intelligence“/„Overall proposal“). Zitiert für: Entscheidung zur Aktualisierung von NG19 und Berücksichtigung topischer Sauerstofftherapie als adjunktive Behandlung, wenn unter Standardversorgung kein ausreichender Heilungsfortschritt eintritt.

[6] ECRI. Clinical Evidence Assessment: Topical Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcers. Juni 2025. Fundstelle: Seite 1 („The Evidence Bar – Favorable“ und „Conclusion“). Zitiert für: Favorable-Gesamtbewertung, moderates Evidenzvertrauen für vollständige Wundheilung und Aussage, dass TOT zusätzlich zur Standardversorgung die Heilung diabetischer Fußulzera verbessert.

A.1.5 Universitätsklinikum Ruppin-Brandenburg

Autorinnen und Autoren

- Hinterseher, Irene
- Nelles, Maximilian

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: N25-05
Titel: Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem
Fußulkus

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und
beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum
(Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>	
Fr. Prof. Dr. med. Irene Hinterseher, Chefärztin Gefäßchirurgie	
Maximilian Nelles, Gefäßassistent	
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)	
☒	im Namen folgender Institution / Organisation: Universitätsklinikum Brandenburg Neuruppin
☐	als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

Kapitel, Abschnitt im Dokument, auf den sich Ihre Anmerkung bezieht (z. B. 3.4 [S. 16])

Anmerkung

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 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 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.

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.
- **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.

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.

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Lohr et al. Retrospective Review of 3126 Patients with chronic lower extremity wounds treated with intermittent topical oxygen therapy, JVSVI 2026, doi.org/10.1016/j.jvsvi.2026.100404

Frykberg 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 TWO 2 study. Diabetes Care. 2020;43(3):616–624. doi:10.2337/dc19-0476

A.2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 Dua, Anahita

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N25-05

Titel: Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigelegten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Professor Anahita Dua MD, MS, MBA, RPVI, CWSP, FACS Associate Professor of Surgery Harvard Medical School Director of the Vascular Lab Co-director of the Peripheral Artery Disease Center and Limb Evaluation and Preservation Program (LEAPP) Associate Director of the Wound Care Center Massachusetts General Hospital
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ im Namen folgender Institution / Organisation: ☒ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

Nachdem ich Ihren Bericht und Ihre Schlussfolgerungen gelesen habe, möchte ich einige Anmerkungen machen, da ich der Meinung bin, dass Sie keine faire und ausgewogene Analyse durchgeführt haben und hinsichtlich der Evidenzbasis der intermittierenden topischen Wundoxygenierung, die in den USA als TWO2-Therapie bezeichnet wird, verwirrt zu sein scheinen. Als Gefäßchirurg und Leiter des Peripheral Artery Disease Center sowie des Limb Evaluation and Preservation Program (LEAPP) am Massachusetts General Hospital verfüge ich über umfangreiche Erfahrung in der Anwendung aller verfügbaren klinischen Verfahren zur Heilung von DFUs und zur Rettung der Gliedmaßen von Hochrisikopatienten mit Diabetes, die häufig unter zahlreichen Begleiterkrankungen leiden. Meine persönliche Erfahrung mit der TWO2-Therapie zeigt, dass sie in Verbindung mit einer guten Standard-Wundversorgung eine sehr wirksame ergänzende Behandlungsmethode darstellt. Ich hatte zudem Gelegenheit, die aktuelle Evidenzbasis für topischen Sauerstoff im Allgemeinen zu überprüfen, und für mich ist klar, dass der Ansatz der intermittierenden topischen Wundoxygenierung eine weitaus stärkere pathophysiologische und mechanistische Plausibilität der Wirkung sowie qualitativ hochwertigere Evidenz zur Wirksamkeit aufweist, was die nachhaltigeren Heilungsergebnisse, die wir in unserer täglichen Praxis beobachten, voll und ganz untermauert. Diese Position wird zweifellos durch die mittlerweile zahlreichen Empfehlungen klinischer Gesellschaften in den USA und weltweit gestützt.

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

4.2 [S. 6-7]; 5.1.2 [S. 21-24]; 6 [S. 27]; A4.2 [S. 68]

Anmerkung

Die von Ihnen zitierte RCT von Frykberg gilt als eine der qualitativ hochwertigsten Studien, die jemals im Bereich der diabetischen Fußulzer (DFU) durchgeführt wurden, und zeigt eindeutig eine verbesserte anfängliche Heilung gegenüber der Standardversorgung, die sich über 12

Monate hinweg fortsetzt. Besonders beeindruckt hat mich die Robustheit des Studiendesigns, bei dem nur Fälle, bei denen die Standardversorgung versagt hatte, randomisiert entweder in eine aktive oder eine Scheingruppe eingeteilt wurden, wobei beide zusätzlich die bestmögliche Standardversorgung erhielten. Entgegen Ihren Behauptungen führte die Scheingruppe keine Variablen in der Versorgung ein, da beide Gruppen die gleiche Versorgung erhielten, einschließlich Schaumverbänden zur Aufrechterhaltung eines feuchten Wundmilieus sowie scharfem Debridement und, sofern sich die DFU in einem belasteten Bereich befand, einer Entlastungsmaßnahme. Angesichts der Tatsache, dass dieser Artikel in einer der renommiertesten peer-reviewten medizinischen Fachzeitschriften der USA veröffentlicht werden konnte, die für ihren sehr strengen Begutachtungsprozess bekannt ist, habe ich keinerlei Zweifel an der Qualität und Integrität des Studiendesigns.

Wie bereits erwähnt, haben mein Team und ich am MGH persönliche Erfahrungen mit der TWO2-Therapie bei sehr komplexen Patienten mit hohem Amputationsrisiko gesammelt und dabei große Erfolge erzielt. Zusammen mit einer Reihe führender Kollegen aus der Gefäßchirurgie und DFU-Experten war ich außerdem Mitautor einer umfangreichen retrospektiven Studie über mehr als dreitausend mit TWO2 behandelte Patienten, die gerade in der hochrangigen, peer-reviewten Fachzeitschrift „Journal of Vascular Surgery – Vascular Insights“ veröffentlicht wurde und die die beeindruckenden Heilungsergebnisse sowohl der Frykberg-RCT als auch der Yellin-Realweltstudie bestätigt. In dieser Studie machten DFUs 72,2 % der Studiengruppe aus (n = 2257), wiesen ein mittleres Wundalter vor der Behandlung von 10,3 Monaten auf und erzielten eine Heilungsrate von 63,3 % (n = 1429) in einer mittleren Zeit von 2,5 Monaten. Erstaunlicherweise verzeichneten wir über eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 14,3 Monaten eine Rezidivrate von nur 3 % (n = 43). (Anlage, Seite 4).

Vorgeschlagene Änderung

Ihre Schlussfolgerungen sollten meiner Meinung nach angesichts der überwältigend positiven Evidenzlage und der klinischen Leitlinien der Gesellschaft revidiert werden, wonach die lokal angewendete hyperbare Sauerstofftherapie einen eindeutigen klinischen Nutzen bei der Heilung von DFUs aufweist.

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Lohr JM, Boulton AJM, Hingorani A, Shaw PM, Rowe VL, Rogers LC, Dua A. Retrospective review of 3126 patients with chronic lower extremity wounds treated with intermittent topical oxygen therapy. JVS-Vascular Insights. 2026 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jvsvi.2026.100404.

A.2.2 Edmonds, Michael

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: N25-05
Titel: Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem
Fußulkus

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und
beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum
(Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Professor Michael Edmonds, MD, FRCP Consultant Physician and Professor of Diabetic Foot Medicine at King's College London and King's College Hospital
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ im Namen folgender Institution / Organisation: ☒ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

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 beigefügt habe; dort erhielt die Studie einen perfekten modifizierten Cochrane-Score und wurde in allen bewerteten Bereichen als sehr geringes Verzerrungspotenzial eingestuft.

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

4.2 [S. 6], 4.5 [S. 11], 4.7 [S. 17], 6 [S. 27], Kernaussage (S. v)

Anmerkung

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 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.

Vorgeschlagene Änderung

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.

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A, Sen CK, Armstrong DG, Nair HKR, Serena TE. Efficacy of topical wound oxygen therapy in healing chronic diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2023;12(4):177–186. DOI: 10.1089/wound.2022.0041.

[2] Thanigaimani S, Singh T, Golledge J. Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2021;38:e14585. DOI: 10.1111/dme.14585.

[3] Kerr M, Wild D, Edmonds M, Boulton AJM. Cost effectiveness of topical wound oxygen therapy for chronic diabetic foot ulcers. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2025;39:109016. doi:10.1016/j.jdiacomp.2025.109016.

A.2.3 Frykberg, Robert

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: N25-05
Titel: Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem
Fußulkus

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und
beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum
(Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Robert G Frykberg, DPM, MPH, FRSM, FFPM RCPS (Glasg) Professor, Department of Orthopaedics, UT Health San Antonio, USA Director, International Association of Diabetic Foot Surgeons
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ im Namen folgender Institution / Organisation: ☒ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Abschnitte 4.2 (S. 6-7), 4.5 (S. 11-12), 4.7 (S. 17-18), 6 (S. 27) sowie A4.2 (S. 68) des Vorberichts N25-05

Ich bin Chirurg für die unteren Extremitäten und gehöre zu den weltweit meistpublizierten Key Opinion Leaders zum Thema diabetischer Fuß. Ich war außerdem der leitende Hauptprüfer und Erstautor der Frykberg-TWO2-RCT (Dokument [1]), die Sie in Ihrer Übersicht zusammen mit weiteren Studien aus der Praxis vorrangig analysiert haben. Leider bin ich enttäuscht über die erheblichen Fehlinterpretationen und Missverständnisse in Ihrer Bewertung, die Sie zu der falschen Schlussfolgerung geführt haben, dass es weder Hinweise auf einen Nutzen noch klinische Leitlinien gibt, die den Einsatz der lokal angewendeten hyperbaren Sauerstofftherapie bei der Behandlung von DFUs stützen.

In den letzten Jahren hat die Zahl der RCT- und RWE- Peer-Review-Studien, die verbesserte Heilungsergebnisse bei mit topischem Sauerstoff behandelten DFUs belegen, deutlich zugenommen. Dies hat dazu geführt, dass mindestens fünf unabhängige systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (SRMA) von unabhängigen Teams auf vier Kontinenten in Peer-Review-Zeitschriften veröffentlicht wurden. Diese SRMAs zeigen durchweg einen konsistenten und signifikanten positiven Effekt auf die Heilungswirksamkeit bei DFUs, die zusätzlich zur Standardtherapie (SOC) mit topischem Sauerstoff behandelt wurden. Obwohl es aufgrund der Heterogenität der in den einzelnen Analysen berücksichtigten Studien gewisse Abweichungen beim berechneten relativen Risiko und der Effektgröße gibt, belegen sie ausnahmslos einen sehr signifikanten Vorteil hinsichtlich der vollständigen Heilung für die topische Sauerstofftherapie im Vergleich zu den Kontrollgruppen.

Durchweg empfehlen diese SRMAs den Einsatz von TWO2 bei nicht heilenden DFUs, wobei die robusteste, in den USA durchgeführte Übersichtsarbeit von Marissa Carter et al. (Dokument [4]), die sich ausschließlich auf RCTs mit 12-Wochen-Heilungsergebnissen konzentrierte, den Gesamtbeweisgrad unter Verwendung der allgemein anerkannten GRADE-Bewertungstechnik auf die zweithöchste Stufe (GRADE B, moderat) einstuft. Wie zu erwarten, gibt es einige Abweichungen zwischen diesen Übersichtsarbeiten, je nachdem, welche Studien in ihre Analyse einbezogen wurden, doch alle zeigen einen konsistenten positiven Behandlungseffekt. Die Carter-SRMA wurde von in den USA ansässigen Fachexperten durchgeführt und in der hochrangigen Fachzeitschrift der Wound Healing

Society (WHS) veröffentlicht. Sie kam zu dem Schluss, dass „*diese systematische Übersicht und Metaanalyse den Einsatz von topischem Sauerstoff als adjuvante Therapie bei der Behandlung von Wagner-1- und Wagner-2-DFUs unterstützt, die auf eine vorläufige Behandlung mit der optimalen Standardtherapie allein nicht angesprochen haben.*“

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass das Ergebnis einer vollständigen Wundheilung nach 12 Wochen der primäre Endpunkt aller RCTs war und die Verringerung von Amputationen in keinem der analysierten RCTs ein Endpunkt war. Dementsprechend konnten die SRMAs keine gültigen Aussagen zu solchen Ergebnissen liefern.

Einzigartig jedoch ist, dass die Ergebnisse zur Reduzierung von Amputationen für das TWO2-Gerät in der retrospektiven Real-World-Evidence-Studie (RWE) von Yellin et al. separat untersucht wurden, die Ende 2022 veröffentlicht wurde und die ich in der folgenden Analyse erörtere (Dokument [5]). Peer-reviewte klinische Evidenz in Form einer RCT nach Goldstandard (die in den oben beschriebenen SRMAs enthalten ist) sowie RWE-Studien, die den eindeutigen klinischen Nutzen, die Langlebigkeit und die Verallgemeinerbarkeit von TWO2 bei der Heilung von Patienten mit DFUs konkret belegen, werden im folgenden Abschnitt ausführlich beschrieben.

TWO2 und sein einzigartiger klinischer Nutzen

Ich möchte einige einzigartige Merkmale meiner preisgekrönten Studie hervorheben und zusätzliche Belege für TWO2 bei der Behandlung von Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß an Komorbiditäten und Wundschweregraden zusammenfassen:

1. Die Studie untersuchte eine schwerere und für die Praxis repräsentative DFU-Patientengruppe. Im Gegensatz zu den meisten DFU-bezogenen RCTs, die sich auf nicht-ischämische oberflächliche Ulzera konzentrieren, die nach der Wagner-1-Klassifikation bewertet werden, untersuchte die Frykberg-Studie Ulzera, die die Kriterien der University of Texas der Grade 1–2, A–D erfüllten. Dazu gehörten Ulzera, die bis in den Muskel und die Sehne reichten und auch moderate Grade an Ischämie und Infektion aufweisen konnten.
2. Bei der Beurteilung des Ischämiegrades bei den mit TWO2 behandelten Patienten unter Verwendung der Leitlinien der International Working Group on the Diabetic Foot wiesen mehr als die Hälfte der DFUs zumindest eine mäßige Ischämie auf und heilten in ähnlichem Umfang wie die nicht-ischämischen Ulzera der. Dies wurde in dem Artikel von Wukich und Garoufalis aus dem „Diabetic Foot Journal“ im letzten Jahr hervorgehoben (Dokument [2]).
3. Es wurde eine solide Einführungsphase mit optimaler Standardtherapie (SOC) durchgeführt, was bedeutete, dass nur DFUs, die sich mit der optimalen SOC (scharfes Debridement bis zur Blutung + TCC-äquivalente Entlastung usw.) allein nicht auf einem nachweisbaren Heilungsweg befanden, in die aktive Phase der Studie randomisiert wurden. Dies führte dazu, dass nur schwer heilbare Fälle von mit SOC behandelten Ulzera in die Studie randomisiert wurden.

4. Es wurde ein strenges Group Sequential Design (GSD) verwendet, das eine vorab festgelegte verblindete Analyse des primären Endpunkts an drei Zeitpunkten ermöglichte. Dies führte zu einem weitaus schwerer zu erreichenden Signifikanzwert von 97,8 % ($p = 0,022$) und verpflichtete das unabhängige Datenüberwachungskomitee, die Studie zu beenden, sobald an einem der vorab festgelegten Analysezeitpunkte Signifikanz erreicht wurde. GSDs werden sowohl bei ungewisser Stärke des Behandlungseffekts als auch aus ethischen Gründen eingesetzt, damit Patienten, sobald ein Ergebnis statistisch nachgewiesen ist, nicht länger der anderen Behandlungsgruppe zugeordnet und einem höheren Risiko ausgesetzt werden – in diesem Fall dem Risiko einer Amputation oder sogar des Todes.
5. Bereits am ersten Analysezeitpunkt wurde eine überwältigende Überlegenheit erreicht, mit einer Effektmenge von 68 % und einer relativen Leistungssteigerung von 309 %, was zu einer Odds Ratio (Wahrscheinlichkeit des Ergebnisses) von 4,57 (1,19, 17,57), $p = 0,010$ zugunsten der TWO2-Therapie plus SOC gegenüber SOC allein führte. Nach Adjustierung für den Schweregrad des Geschwürs stieg die Odds Ratio auf 6,00 (1,44, 24,93), $p = 0,004$. In Bezug auf den primären Endpunkt der Heilung nach 12 Wochen erwies sich TWO2 bei der Heilung von DFUs als der optimalen Standardtherapie überlegen, wobei 41,7 % der aktiven TWO2-Geschwüre gegenüber nur 13,5 % der Schein-TWO2-Geschwüre heilten (Pearson- $\chi^2 = 7,27$, (1df) $p = 0,007$). Die niedrige Heilungsrate in der Sham-Gruppe belegt die Wirksamkeit der Einführungsphase, in der nur schwer heilbare Geschwüre randomisiert wurden, und wie zu erwarten war, heilten in der reinen SOC-Gruppe nur wenige Geschwüre.
6. Diese randomisierte kontrollierte Studie umfasste in einzigartiger Weise eine 12-monatige Nachbeobachtungsphase, um die Dauerhaftigkeit der Wundheilung unter der TWO2-Therapie zu untersuchen, da frühere mechanistische Studien eine verbesserte Angiogenese und Kollagenqualität bei Wunden gezeigt hatten, die mit topischem Sauerstoff unter Druck geheilt wurden – was unserer Hypothese zufolge zu einer dauerhafteren Heilung führen könnte. Nach 12 Monaten war eine signifikant höhere Anzahl von TWO2-Wunden verheilt als im SOC. Konkret waren 56 % der Wunden in der aktiven Gruppe geschlossen, verglichen mit 27 % der Wunden in der Scheingruppe ($p = 0,013$), was insgesamt zu einer um das Sechsfache geringeren Rezidivrate führte.

Diese einzigartigen multimodalen Wirkmechanismen, die dazu führen, dass TWO2 bei verschiedenen Wundursachen so robuste und nachhaltige Heilungsergebnisse liefert, wurden in der kürzlich erschienenen, von Gefäßchirurgen geleiteten Arbeit von Joann Lohr et al. weiter untersucht, die im Journal of Vascular Surgery – Venous and Lymphatic Disorders veröffentlicht wurde (Dokument [6]).

7. In den letzten Jahren wurden zahlreiche systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (SRMA) zu topischem Sauerstoff durchgeführt. Die Carter-SRMA (Dokument [4]) ist meiner Meinung nach die fundierteste Analyse, die durchgeführt wurde, und stellt die Unterschiede in der Qualität der durchgeführten Studien und den daraus resultierenden Ergebnissen zwischen den Continuous-TOT-Geräten (CDO) und

dem einzigartigen intermittierenden TWO2-Ansatz klar dar. Es wurden die strengsten Methoden zur Bewertung des Verzerrungspotenzials, GRADE, sowie eine Metaanalyse angewendet, um ausschließlich die vier veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zur topischen Sauerstofftherapie zu bewerten. Dabei zeigte sich eindeutig, dass die Studie mit dem robustesten Design und dem geringsten Verzerrungspotenzial die Frykberg-RCT war (Tabelle 4, Seite 182).

8. In allen SRMAs wird der Frykberg-RCT durchweg mit dem niedrigsten Bias-Risiko-Score in allen Bereichen bewertet; die Thanigaimani-Übersichtsarbeit nutzte das angesehene modifizierte Tool der Cochrane Collaboration zur Bewertung der Ergebnisqualität in RCTs und vergab einen perfekten Score von 100 % (Tabelle 2, Seite 4).
9. In der Carter-SRMA zeigte die Frykberg-RCT zudem den signifikantesten relativen Risikovorteil bei der Heilung von DFUs nach 12 Wochen, mit einem unteren Konfidenzintervall deutlich über 1, was selbst bei der pessimistischsten Interpretation eine hohe statistische Sicherheit für positive Ergebnisse einer vollständigen Heilung belegt. (Abbildung 2, Seite 183)
10. Da DFU-Patienten mehrere Begleiterkrankungen aufweisen und um aussagekräftige Ergebnisse zu ermitteln, ist es unmöglich, Einschlusskriterien in einer RCT festzulegen, die alle Wundschweregrade und Begleiterkrankungen abdecken, wie z. B. Patienten mit CLTI und unter Dialyse usw. Die Verallgemeinerbarkeit dieser RCT-Ergebnisse auf die breitere heterogene Population wurde jedoch in den zwei großen Real-World-Studien untersucht, die von Yellin (Dokument [5]) und Lohr (Dokument [6]) in führenden Peer-Review-Zeitschriften veröffentlicht wurden. Die Verallgemeinerbarkeit der RCT-Ergebnisse und die 12-monatige Dauerhaftigkeit der Heilung wurden zunächst für die TWO2-Therapie in der RWE-Studie von Yellin et al. an 202 Patienten untersucht. Diese Studie, die Patienten mit PAD, ESRD und unter Dialyse umfasste, zeigte signifikante Reduktionen bei Amputationen und Krankenhausaufenthalten in der gematchten Kohorte (Tabelle 2, Seite 661).

Betrachtet man die Patientendemografie der mit TWO2 behandelten, nach Propensity-Score gematchten Kohorte, die in der Yellen-Studie näher untersucht wurde, so zeigt sich, dass sie ein weitaus breiteres Spektrum an Begleiterkrankungen umfasste, wie sie in der klinischen Praxis häufig anzutreffen sind: >78 % hatten PAD, >28 % hatten frühere Amputationen, >72 % hatten ESRD im Stadium III/IV/V, wobei 8,6 % dialysiert wurden, 40 % hatten eine Venenerkrankung, >21 % hatten periphere Ödeme, und die Mehrheit befand sich im Wagner-Stadium 2–4 (Tabelle 1, Seite 660).

11. Die Yellin-Studie belegte zudem die Überlegenheit von TWO2 gegenüber anderen häufig verwendeten fortschrittlichen Behandlungsmethoden, einschließlich NPWT, bei der Behandlung von DFUs (Tabelle 2, Seite 661)
12. Diese nachhaltigen Heilungsergebnisse wurden kürzlich in einer weitaus größeren retrospektiven Patientenkohorte in der Studie von Lohr et al. weiter bestätigt, die

gerade in einer führenden, von Fachkollegen begutachteten Ausgabe des Journal of Vascular Surgery 2026 veröffentlicht wurde. Diese Studie untersuchte 3.126 Patienten mit verschiedenen Ursachen für chronische Wunden, von denen 2.257 DFUs waren, die zu Hause mit TWO2 behandelt wurden. Die Studie zeigte eine hohe Wirksamkeit bei der vollständigen Heilung mit einer Wundrezidivrate von nur 2,7 % über eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 13,9 Monaten sowie signifikant reduzierte Amputations- und Hospitalisierungsraten im Vergleich zu historischen Standards von 3,7 % bzw. 6,1 %. (Tabelle 2, Seite 5)

13. Zusätzlich zur Aufnahme der topischen Sauerstofftherapie in die IWGDF-Leitlinie im Jahr 2023 hat die American Diabetes Association (ADA) seit 2023 eine Empfehlung zur topischen Sauerstofftherapie bei DFUs in ihre klinische Praxisleitlinie „Standards of Care in Diabetes“ aufgenommen (Dokument [7]), und zwar mit der höchsten evidenzbasierten Einstufung „A“. Ebenso hat die Wound Healing Society seit 2024 eine ähnliche evidenzbasierte Empfehlung der Stufe „1“ aufgenommen (Dokument [9]). Ende 2025 veröffentlichte das National Institute for Clinical Excellence (NICE) im Vereinigten Königreich eine „Exceptional Surveillance“-Entscheidung zur Aktualisierung seiner Leitlinie „Diabetes Foot NG 19“, um *„die topische Sauerstofftherapie als Zusatzbehandlung für Menschen mit diabetischen Fußgeschwüren (zusätzlich zur Standardversorgung, wenn die Heilung nicht voranschreitet)“* aufzunehmen (Dokument [8]). Die von NICE bei ihrer Entscheidung angeführten klinischen Belege bezogen sich ausdrücklich auf die oben hervorgehobene einzigartige intermittierende TWO2-Therapie: (Auszug Seite 2 & 3 Nice CPG)

- a. *Eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Wirksamkeit der zyklischen topischen Wund-Sauerstofftherapie (TWO2) bei der Behandlung chronischer diabetischer Fußgeschwüre: die TWO2-Studie. (Frykberg et al. 2020).*
- b. *Eine Kosten-Nutzen-Analyse der topischen Wund-Sauerstofftherapie bei diabetischen Fußgeschwüren unter Verwendung der Ergebnisse der TWO2-Studie (Kerr et al. 2025).*
- c. *Zwei systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (SRMA) zur topischen Sauerstofftherapie bei diabetesbedingten Fußgeschwüren (Thanigaimani 2021, Carter 2023).*
- d. *Eine retrospektive Analyse zum Vergleich von 202 Patienten, die zwischen 2012 und 2020 in zwei Krankenhäusern in den USA TWO2 erhielten oder nicht erhielten (Yellin et al. 2022). Die logistische Regression unter gematchten Kohorten zeigte ein fast neunfach bzw. fünffach höheres Risiko für Krankenhausaufenthalte und Amputationen bei Nichtanwendung von TWO2 im Vergleich zur Anwendung von TWO2*

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

4.2 [S. 6], 4.5 [S.11], 6 [S. 27], A4.2 [S. 68]

Anmerkung

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 plagten. Die Studie wurde von Diabetes-Fußchirurgen, Diabetologen und Gefäßchirurgen in 17 führenden Kompetenzzentren für Diabetes-Fußkrankungen 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.

Vorgeschlagene Änderung

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.

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M, Brantley JN, Teot L, Wild T, Garoufalis MG, Lee AM, Thompson JA, Reach G, Dove CR, Lachgar K, Grottemeyer D, Renton SC, on behalf of the TWO2 Study Group. 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. DOI: 10.2337/dc19-0476.

[2] Wukich D, Garoufalis MG (2025) Successful treatment of moderately ischemic DFUs using intermittent topical oxygen. *The Diabetic Foot Journal* 28(2): 21-14

[3] Lohr JM, Raffetto JD, Dexter DJ, Regulski MJ, Edmonds ME, Ozsvath KJ, Blakely MM. A synergistic multimodality treatment approach to address the key drivers of wound chronicity. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2026;14:102348. DOI: 10.1016/j.jvsv.2025.102348.

[4] Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A, Sen CK, Armstrong DG, Nair HKR, Serena TE. Efficacy of topical wound oxygen therapy in healing chronic diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2023;12(4):177–186. DOI: 10.1089/wound.2022.0041.

[5] Yellin JI, Gaebler JA, Zhou FF, Niecko T, Novins O, Ockert A, Krzynowek D, Garoufalis MG, Lee AM, Frykberg RG. 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;11(12):657–665. DOI: 10.1089/wound.2021.0118.

[6] Lohr JM, Boulton AJM, Hingorani A, Shaw PM, Rowe VL, Rogers LC, Dua A. Retrospective review of 3126 patients with chronic lower extremity wounds treated with intermittent topical oxygen therapy. *JVS-Vascular Insights*. 2026 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jvsvi.2026.100404.

[7] American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026; 49(Suppl. 1):S261–S276

[8] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2025 exceptional surveillance of topical wound oxygen therapy for diabetic foot ulcers (NICE guideline NG19). Exceptional surveillance report. London: NICE; 3 July 2025. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19> [Zugriff: 23.04.2026]

[9] Lavery LA, Suludere MA, Attinger CE, et al. WHS (Wound Healing Society) guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. Wound Rep Reg. 2024;32(1):34-46. doi:10.1111/wrr.13133

A.2.4 Manu, Chris

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: N25-05
Titel: Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem
Fußulkus

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr Chris Manu, MD, FRCP Clinical Lead for King's Diabetic Foot Service, Diabetes UK Clinical Champion 2020-2022 Consultant Diabetologist, General Medicine and Diabetes Foot Medicine
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ im Namen folgender Institution / Organisation: ☒ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte unter „Anmerkung“ und „Vorgeschlagene Änderung“.

Ich bin Facharzt für Diabetologie, Allgemeinmedizin und diabetische Fußmedizin sowie klinischer Leiter der Abteilung für diabetische Fußkrankungen am King's College Hospital in London, Großbritannien. Meiner fachlichen Meinung nach sind Ihre Analyse und die Schlussfolgerungen Ihrer Bewertung weitgehend unzutreffend und stellen keine korrekte Interpretation der klinischen Evidenz dar, was die Wirksamkeit der multimodalen TWO2-Therapie bei der Heilung diabetischer Fußgeschwüre (DFU) betrifft. An unserer Einrichtung, die zu den führenden Kompetenzzentren für diabetische Fußkrankungen in Europa zählt, haben wir diese Therapie an einer breiten Patientengruppe untersucht und angewendet. Bei den meisten dieser Patienten war weder eine Standardversorgung noch in vielen Fällen eine andere fortgeschrittene Behandlungsmethode erfolgreich. Wir haben festgestellt, dass der Einsatz von TWO2 eine hervorragende Ergänzung zu einer guten Standardversorgung darstellt und selbst in schwierigen Fällen zu einer verbesserten vollständigen Wundheilung führt

Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.

4.2 [S. 6], 4.7 [S. 17], 6 [S. 27], Kernaussage (S. v)

Anmerkung

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.

Vorgeschlagene Änderung

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.**

A 4.2 [S. 68]

Anmerkung

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 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.

Vorgeschlagene Änderung

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**

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] International Symposium on the Diabetic Foot (ISDF). Abstract Book. The Hague, Netherlands: ISDF; 2023. Available from: <https://isdf.nl>.

Frykberg R. Topical Wound Oxygen: The TWO2 Study [Kongressabstract MS10-2]. In: International Symposium on the Diabetic Foot (ISDF) 2023. Abstract Book. The Hague, Netherlands: ISDF; 2023. S. 391.

[2] Lavery LA, Suludere MA, Attinger CE, et al. WHS (Wound Healing Society) guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. Wound Rep Reg. 2024;32(1):34-46. doi:10.1111/wrr.13133

[3] American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 2026; 49(Suppl. 1):S261–S276

[4] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2025 exceptional surveillance of topical wound oxygen therapy for diabetic foot ulcers (NICE guideline NG19). Exceptional surveillance report. London: NICE; 3 July 2025. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19> [Zugriff: 22.04.2026]

[5] Kerr M, Wild D, Edmonds M, Boulton AJM. Cost effectiveness of topical wound oxygen therapy for chronic diabetic foot ulcers. Journal of Diabetes and Its Complications. 2025;39:109016. doi:10.1016/j.jdiacomp.2025.109016.