

Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus

VORBERICHT (VORLÄUFIGE NUTZENBEWERTUNG)

Projekt: N25-05

Version: 1.0

Stand: 18.03.2026

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

Schlagwörter

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

Keywords

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Die externen Sachverständigen haben beratende Funktion: Sie beantworten z. B. Fragen von Mitarbeiterinnen und -Mitarbeitern des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu ihren Fachgebieten und kommentieren Textentwürfe (Review). Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

bei Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus.

Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden 2 relevante randomisierte kontrollierte Studien identifiziert. Beim Abgleich der wesentlichen publizierten Ergebnisse mit vom Hersteller vorgelegten patientenindividuellen Daten (IPD-Dokument) der zunächst als zentral eingestuften Studie Frykberg 2020 zeigten sich gravierende Inkonsistenzen. Diese betrafen sowohl entscheidende Patientencharakteristika zu Studienbeginn als auch Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten. So zeigte sich beispielsweise auf Basis der Angaben im IPD-Dokument kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit vollständigem Wundverschluss nach 52 Wochen, während dies laut den publizierten Ergebnissen der Fall war. Aufgrund der daraus resultierenden unsicheren Datenlage wurden die Ergebnisse dieser Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die zweite Studie lieferte ausschließlich Ergebnisse zur Mortalität innerhalb einer 2-wöchigen Studiendauer.

Es lagen folglich keine ausreichenden und verlässlichen Daten vor, um im Rahmen der Fragestellung Erkenntnisse zum Nutzen oder Schaden der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie abzuleiten. Insgesamt ergab sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zu bewertenden Methode. Aus diesem Grund wurde eine Aussage zum Potenzial der Methode getroffen: Auf Basis einer retrospektiv vergleichenden Kohortenstudie wurde ein Potenzial der Methode abgeleitet, das auf den Erkenntnissen zu den Endpunkten Amputation und wundassoziierte Hospitalisierung beruht. Eine Erprobungsstudie, die für sich stehend geeignet wäre, den Nutzen der Methode nachzuweisen, ist grundsätzlich möglich.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	v
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis.....	xi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden.....	4
4 Ergebnisse der Nutzenbewertung.....	6
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	6
4.2 Fehlende Verwertbarkeit der Studie Frykberg 2020 aufgrund von Inkonsistenzen zwischen unpublizierten und publizierten Daten	6
4.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	7
4.4 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	10
4.5 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	11
4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	12
4.6.1 Ergebnisse zu Gesamtmortalität	12
4.6.2 Ergebnisse zu vollständigem Wundverschluss	12
4.6.3 Ergebnisse zu Wundrezidiven.....	13
4.6.4 Ergebnisse zu Schmerz	13
4.6.5 Ergebnisse zu Amputationen der Index-Extremität	13
4.6.6 Ergebnisse zu Hospitalisierung.....	14
4.6.7 Ergebnisse zum Gesundheitszustand	14
4.6.8 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	14
4.6.9 Ergebnisse zu Nebenwirkungen	15
4.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	15
5 Einschätzung des Potenzials für eine erforderliche Behandlungsalternative	19
5.1 Bewertung des Potenzials	19
5.1.1 Aus Herstelleranfragen resultierende Unterlagen.....	19
5.1.2 Charakteristika und Ergebnisse der für die Bewertung des Potenzials herangezogenen Studien.....	21
5.1.3 Kommentar und Bewertung des Potenzials.....	25
5.1.4 Hinweise zu Eckpunkten einer möglichen Erprobungsstudie	26

6	Fazit.....	27
	Details des Berichts.....	28
A1	Projektverlauf.....	28
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	28
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	28
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	30
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	30
A2.1.1	Population.....	30
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	30
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	30
A2.1.4	Studientypen	30
A2.1.5	Studiendauer	31
A2.1.6	Publikationssprache.....	31
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	31
A2.2	Informationsbeschaffung.....	31
A2.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	31
A2.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	32
A2.2.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	34
A2.2.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	34
A2.3	Informationsbewertung und -synthese.....	35
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	35
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	35
A2.3.3	Metaanalysen	36
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen	37
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	37
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage	38
A3	Details der Ergebnisse.....	40
A3.1	Informationsbeschaffung.....	40
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	40
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	40
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	40
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	40
A3.1.2.1.2	Studienregister	41
A3.1.2.1.3	Herstellieranfragen	42
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	43

A3.1.2.2.1	Zulassungsbehörden.....	43
A3.1.2.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	43
A3.1.2.2.3	Anwendung weiterer Suchtechniken	44
A3.1.2.2.4	Autorenanfragen	44
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	44
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	44
A3.2	Details zum IPD-Dokument zur Studie Frykberg 2020	46
A3.3	Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien	55
A3.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen	55
A3.3.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	61
A3.4	Patientenrelevante Endpunkte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien	63
A3.4.1	Gesamtmortalität	63
A3.4.2	Vollständiger Wundverschluss	64
A3.4.3	Wundrezidive.....	64
A3.4.4	Schmerz	64
A3.4.5	Amputationen.....	65
A3.4.6	Ergebnisse zu Hospitalisierung	65
A3.4.7	Ergebnisse zum Gesundheitszustand	65
A3.4.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	66
A3.4.9	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	67
A3.4.10	Metaanalysen	67
A3.4.11	Sensitivitätsanalysen	67
A4	Kommentare.....	68
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	68
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	68
A4.3	Relevante Aspekte für Betroffene	68
A5	Literatur.....	69
A6	Studienlisten.....	76
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	76
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche..	77
A7	Suchstrategien	79
A7.1	Bibliografische Datenbanken.....	79
A7.2	Studienregister	82
A7.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	10
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	16
Tabelle 3: Relevanz der vom Hersteller im Rahmen von N25-05 vorgelegten Studien zur Behandlung von DFU	19
Tabelle 4: Ergebnisse – Yellin 2022	25
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	31
Tabelle 6: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	39
Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	41
Tabelle 8: Übersicht über Herstelleranfragen.....	42
Tabelle 9: Durch Hersteller übermittelte und für die Nutzenbewertung relevante Studien bzw. Dokumente.....	43
Tabelle 10: Durch Hersteller übermittelte Studien bzw. Dokumente, die für die Bewertung des Potenzials herangezogen wurden	43
Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung.....	44
Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studie ohne berichtete Ergebnisse.....	45
Tabelle 13: Übersicht der geprüften Charakteristika und Endpunkte aus dem IPD- Dokument zur Studie Frykberg 2020.....	46
Tabelle 14: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen des IPD-Dokuments zur Studie Frykberg 2020.....	47
Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	55
Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	56
Tabelle 17: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	58
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch.....	59
Tabelle 19: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	62
Tabelle 20: Ergebnisse – Mortalität	63
Tabelle 21: Ergebnisse – vollständiger Wundverschluss (Frykberg 2020).....	64
Tabelle 22: Ergebnisse – Amputationen	65
Tabelle 23: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	66
Tabelle 24: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse (Frykberg 2020).....	67

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CDO	Continuous Delivery of Oxygen (Kontinuierliche Zufuhr von Sauerstoff)
CER	Clinical Evaluation Report
DFU	diabetisches Fußulkus
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GCP	Good clinical Practice
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HBO	hyperbare Sauerstofftherapie
HCPO	Higher Cyclical Pressure Oxygen (Sauerstoff mit höherem zyklischem Druck)
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPD	individuelle Patientendaten
ITT	Intention to treat
LCPO	Low Constant Pressure Oxygen (Sauerstoff mit niedrigem konstantem Druck)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	Numeric Rating Scale
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PNP	Polyneuropathie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SÜ	systematische Übersicht
TOT	Topical Oxygen Therapy (topische Sauerstofftherapie)
UTC	University of Texas Classification

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss
VVS	Vakuumversiegelung

1 Hintergrund

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

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

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

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

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

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

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

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

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

bei Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus.

3 Methoden

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

Die Prüfintervention bildete die Behandlung mit lokal-hyperbarer Sauerstofftherapie, die zusätzlich zur Standardwundbehandlung eingesetzt wird bzw. die die Standardwundbehandlung zum Teil ersetzt. Die Standardwundbehandlung muss im Leistungskatalog der GKV enthalten sein.

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

Für die Untersuchung wurden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

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

4 Ergebnisse der Nutzenbewertung

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

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

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

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

Für eine der beiden eingeschlossenen RCTs, Frykberg 2020, war neben den Ergebnissen in Publikation und Studienregistereintrag ein durch den Hersteller übermitteltes Dokument mit patientenindividuellen Rohdaten (IPD) verfügbar (im Folgenden als IPD-Dokument bezeichnet). Es handelte sich um eine Datei im XLS-Format (für Microsoft Excel) mit 14 Datenblättern, insgesamt 869 Datenspalten und jeweils bis zu 75 Zeilen. Der Dateiname lautete: „TWO2 DFU RCT CONFIDENTIAL MASTER DATASET“. Dieses IPD-Dokument wurde vorgelegt, nachdem um Übermittlung der vollständigen Studienergebnisse gebeten worden war. Denn die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerz sollten gemäß Studienprotokoll erhoben werden, jedoch wurden Ergebnisse dazu in der Publikation nur unvollständig berichtet. Nachdem im IPD-Dokument zunächst Unstimmigkeiten zum Endpunkt vollständiger Wundverschluss nach 12 Monaten aufgefallen waren, erfolgte ein Abgleich von sowohl als wesentlich erachteten Patientencharakteristika sowie von Einträgen zu bewertungsrelevanten binären Endpunkten. Die im Einzelnen zwischen IPD-Dokument und publizierten Studiendokumenten abgeglichenen Patientencharakteristika bzw. Endpunkte, die diesen jeweils zugeordneten Spaltenbezeichnungen bzw. Tabellenblätter sowie die jeweils dazugehörige Operationalisierung und Interpretation sind in Tabelle 13 abgebildet. Tabelle 14 liefert eine vollständige Übersicht der Bezeichnungen aller Tabellenblätter und Spalten des IPD-Dokuments. Das bei diesem Abgleich identifizierte qualitative und quantitative Ausmaß an Inkonsistenzen führte letztlich dazu, dass die verfügbaren Daten zur Studie Frykberg 2020 für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht verwertbar erachtet wurde. Auf eine erneute Nachforderung beim Hersteller nach statistischen Auswertungen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerz wurde in Folge der identifizierten Inkonsistenzen verzichtet. Obwohl die Daten somit nicht für die Nutzenbewertung verwertbar waren, werden in den folgenden Abschnitten die beobachteten Abweichungen in den

Charakteristika (Abschnitte 4.3 und A3.3) sowie in den Ergebnissen ausgewählter Endpunkte (Abschnitte 4.6 und A3.4) transparent beschrieben.

4.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Frykberg 2020

Die doppelblinde RCT Frykberg 2020 [23] verglich die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie (konkret die HCPO) mit einer Scheinbehandlung, jeweils zusätzlich zur Standardwundbehandlung, bei Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus. Beteiligt waren 17 Studienzentren in den USA, Großbritannien, Frankreich, Deutschland und Luxemburg. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 11/2014 und 12/2017.

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

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

Das in der Interventionsgruppe zusätzlich zur Standardwundbehandlung eingesetzte HCPO-System bestand aus einem Sauerstoffkonzentrator, einer Steuereinheit und einer

aufblasbaren geschlossenen Einwegkammer, in die der zu behandelnde Fuß eingeführt wurde. Bei der Behandlung mittels HCPO-Gerät wurde befeuchteter Sauerstoff unter zyklischem Druck von 10 bis 50 mbar in die Einwegkammer eingeleitet.

In der Vergleichsgruppe kam zusätzlich zur Standardwundbehandlung ein Scheingerät zum Einsatz. Laut Studienprotokoll [24] unterschied sich die Funktionsweise des Scheingeräts vom HCPO-Gerät allein dadurch, dass weder Sauerstoff noch dessen hyperbare und zyklische Applikation zum Einsatz kamen. Stattdessen wurde Umgebungsluft zugeführt, die nach Aussage des Herstellers jedoch nicht befeuchtet wurde. Die Einrichtung und Einweisung in die Geräte erfolgte durch verblindete Personen. Die Therapie mittels HCPO bzw. Scheingerät wurde in Heimanwendung für täglich jeweils 90 Minuten an 5 Tagen in der Woche durchgeführt und endete bei Heilung des Ulkus oder nach 12 Wochen.

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

In der Publikation wird beschrieben, dass 220 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden sollten. Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich des Effekts sei ein gruppensequenzielles Design gewählt worden mit 3 prädefinierten Analysen, und zwar nachdem 1/3 (73), 2/3 (146) und schließlich alle (220) Patientinnen und Patienten eingeschlossen und die bis zu 12-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen haben würden. Laut Angaben in der Publikation empfahl das unabhängige Data Monitoring Committee basierend auf der 1. Auswertung – nach Einschluss und bis zu 12-wöchiger Behandlung von 73 Personen, die Rekrutierung entsprechend den vorab getroffenen Festlegungen zu beenden, da sich im primären Endpunkt eine Überlegenheit der Behandlung mittels HCPO gegenüber der Scheinbehandlung zeigte. Nach welchem konkreten Abbruchkriterium diese Entscheidung getroffen wurde, ist aus den verfügbaren Dokumenten nicht ersichtlich. Insgesamt wurden insgesamt 73 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen (Interventionsgruppe: Standardwundbehandlung + HCPO; N = 36 bzw. Vergleichsgruppe: Standardwundbehandlung + Scheinbehandlung; N = 37).

Laut der Publikation waren zu Studienbeginn die 73 randomisierten Patientinnen und Patienten (86 % Männer) im Mittel 63,3 Jahre alt. In beiden Gruppen waren jeweils 89 % der Personen von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen. Bei den übrigen Patientinnen und Patienten lag ein Diabetes mellitus Typ 1 vor. Hinsichtlich einer vorherigen Amputation an der Index-Extremität (Intervention vs. Kontrolle: 47,2 % vs. 21,6 %) und des UTC Ulkusgrad (Intervention vs. Kontrolle: 61,1 % vs. 83,8 % mit Ulkusgrad 1; 38,9 % vs. 16,2 % mit Ulkusgrad 2) zeigten

sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Studienbeginn. Dies traf auch für den Laborwert CRP (C-reaktives Protein) zu (MW [SD] in nmol/L: 65,7 [96,2] vs. 140 [173]).

Wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, erfolgte ein Abgleich von ausgewählten Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Baseline zwischen den publizierten Ergebnissen zu Frykberg 2020 und dem der Studie zugehörigen Registereintrag einerseits und dem vom Hersteller übermittelten IPD-Dokument andererseits. Der Abgleich erfolgte für die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp, Wundklassifikation (UTC-Grad), neuropathischer Fuß und Raucherstatus. Es zeigten sich Inkonsistenzen hinsichtlich der Wundklassifikation, des Vorliegens eines neuropathischen Fußes und des Raucherstatus (siehe Tabelle 18).

Leslie 1988

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

Die Rekrutierung erfolgte zwischen 04/1983 und 07/1985. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus und einem klar abgegrenzten DFU in kreisförmiger oder elliptischer Form, das am oder unter dem Knöchel lokalisiert war. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen der Zustand ihres DFU eine dringende Amputation nötig machte, eine sichtbare Knochenfreilegung bestand oder nekrotisches Gewebe vorhanden war. Weitere Ausschlusskriterien umfassten Krepitation, schwere Ischämie und anhaltendes Fieber > 37,8 °C.

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

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

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

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

4.4 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus den beiden eingeschlossenen Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der jeweils verfügbaren Daten.

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

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte										
	Mortalität	Morbidität						LQ	Nebenwirkungen		
	Gesamtmortalität	Vollständiger Wundverschluss	Wundrezidive	Schmerz	Amputation	Hospitalisierung	Gesundheitszustand	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Gerätebezogene SUEs	Abbrüche wegen UEs
Frykberg 2020	○	○	○ ^a	○ ^b	○	–	○ ^c	○ ^d	○	○	–
Leslie 1988	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 ○: Aufgrund von Abweichungen zwischen den publizierten Ergebnissen und dem IPD-Dokument des Herstellers waren die vorliegenden Daten der Studie Frykberg 2020 in ihrer Gesamtheit nicht verwertbar (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6).
 –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
 a. Die Auswertung von Rezidiven erfolgte laut Publikation Frykberg 2020 für den Zeitpunkt 52 Wochen und nur für solche Patientinnen und Patienten, bei denen ein vollständiger Wundverschluss bis zum Abschluss der bis zu 12-wöchigen Behandlungshase eintrat. Patientinnen und Patienten mit vollständigem Wundverschluss später als 12 Wochen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die entsprechenden Ergebnisse waren schon deshalb nicht verwertbar.
 b. Erhoben mit NRS. Daten lagen ausschließlich in Form des IPD-Dokuments des Herstellers vor. Auf eine eigene statistische Auswertung wurde verzichtet.
 c. Erhoben mit VAS des EQ-5D. Daten lagen ausschließlich in Form des IPD-Dokuments des Herstellers vor. Auf eine eigene statistische Auswertung wurde verzichtet.
 d. Erhoben mit CWIS. Daten zu den Auswertungszeitpunkten 24 Wochen und 52 Wochen nach Randomisierung lagen ausschließlich in Form des IPD-Dokuments vor. Auf eine eigene statistische Auswertung dieser Daten wurde verzichtet.

CWIS: Cardiff Wound Impact Schedule; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen; IPD: individuelle Patientendaten; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; NRS: Numeric Rating Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale

4.5 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie Frykberg 2020 basierte auf den publizierten Studiendokumenten (Publikation Frykberg 2020, Ergebnisse im Studienregistereintrag), dem Studienprotokoll und dem SAP. Bei der Studie Frykberg 2020 war der Grund dafür eine in der Gesamtschau fehlende ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es zeigten sich bei nahezu allen relevanten Endpunkten Unterschiede hinsichtlich der laut Statistischem Analyseplan (SAP) und Studienprotokoll geplanten Auswertungsmethodik und der gemäß Publikation letztlich durchgeführten Analysen:

- Für den Endpunkt vollständiger Wundverschluss wurde neben dem Chi²-Test auch eine logistische Regression geplant, bei der laut Publikation Covariablen berücksichtigt wurden, die laut SAP nicht geplant waren bzw. von diesem abwichen.
- Für den Endpunkt Amputationen war gemäß Studienprotokoll Fishers exakter Test als Signifikanztest geplant, gemäß Publikation wurde jedoch der Chi²-Test berechnet.
- Die Ergebnisse des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität sollten gemäß Studienprotokoll und SAP mittels linearer Regression ausgewertet werden. In der Publikation lagen lediglich Mittelwerte und Standardabweichungen in den beiden Gruppen und ein p-Wert für den Gruppenvergleich vor. Es lagen jedoch keine Informationen dazu vor, welche Auswertung geplant oder durchgeführt wurde. Ergebnisse zu den laut Studienprotokoll vorgesehenen Erhebungszeitpunkten 24 und 52 Wochen wurden in den publizierten Studiendokumenten nicht berichtet.
- Die Ergebnisse zum Endpunkt Schmerz und Gesundheitszustand wurden trotz der geplanten Erhebung für die Zeitpunkte 12, 24 und 52 Wochen nicht in den publizierten Studiendokumenten berichtet.
- Für den Endpunkt Nebenwirkungen wurde im Studienprotokoll angegeben, dass kein Gruppenvergleich durchgeführt werden sollte. Laut SAP sollte dagegen eine adjustierte negative Binomialregression durchgeführt werden. In der Publikation wurde letztlich die Anzahl der Ereignisse angegeben und ein Chi²-Test berechnet.

Darüber hinaus kam in der Kontrollgruppe beim Scheingerät nach Aussage des Herstellers, im Gegensatz zum HCPO-Gerät der Interventionsgruppe, unbefeuchtete Umgebungsluft zum Einsatz. Während im Studienprotokoll berichtet wird, dass eine Behandlung sowohl mit als auch ohne Wundverband erfolgen kann, findet sich in der Gebrauchsanweisung [26] die klare Empfehlung, „vor der Behandlung alle Bandagen, Verbände, Cremes und Salben von der Wunde zu entfernen“. Es ist zumindest vorstellbar, dass unbefeuchtete Raumluft, die auf eine

unverbundene Wunde geleitet wird, negativen Einfluss auf die Wundheilung in der Kontrollgruppe gehabt haben könnte.

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

4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

4.6.1 Ergebnisse zu Gesamtmortalität

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

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

Im Studienregistereintrag wurde ursprünglich angegeben, dass keine Todesfälle aufgetreten waren. In Folge einer gezielten Rückfrage im Rahmen der Herstelleranfrage zu dieser Inkonsistenz zwischen Publikation und Studienregistereintrag hat der Hersteller im Studienregister die Angabe zur Anzahl der Todesfälle der Publikation angeglichen.

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

4.6.2 Ergebnisse zu vollständigem Wundverschluss

Gemäß den Angaben in der Publikation Frykberg 2020 zeigte sich für den primären Endpunkt vollständiger Wundverschluss nach 12 Wochen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 15 (41,7 %) vs. 5 (13,5 %); OR [97,8 %-KI]:

4,57 [1,19; 17,57]; $p = 0,010$). Die im IPD-Dokument angegebenen Häufigkeiten decken sich mit den Angaben in der Publikation und im Studienregistereintrag.

Laut Publikation bestand nach 52 Wochen der statistisch signifikante Vorteil hinsichtlich vollständigem Wundverschluss fort (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 20 (56 %) vs. 10 (27 %); $p = 0,014$). Gemäß Flowchart (Abbildung 1 in der Publikation) waren für diese Auswertung nur noch 27 (75 %) Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 27 (73 %) in der Kontrollgruppe verfügbar. In die Auswertung flossen alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, sodass 9 bzw. 10 Personen vermutlich als Nicht-Responder (Personen ohne vollständigen Wundverschluss) ersetzt wurden.

Abweichend von der Publikation wurden im IPD-Dokument 2 zusätzliche vollständige Wundverschlüsse in der Kontrollgruppe berichtet. Für 6 Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe und für 16 Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe fand sich im IPD-Dokument (Spalte ER „Ulcer Status FU 38 (Open = O, Closed = C)“ in Tabellenblatt Master CVD bzw. CVD A und CVD B) entweder die Angabe „LTFU“, „WDR“, „Y“, „NA“, kein Eintrag oder „0“ (siehe Tabelle 13). In einer eigenen Berechnung wurden diese Angaben jeweils als Nicht-Responder gewertet und es zeigte sich für diesen Endpunkt nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter Effekt (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 20 (56 %) vs. 12 (32 %) OR [95%-KI]: 2,60 [1,01; 6,75]; $p = 0,053$).

4.6.3 Ergebnisse zu Wundrezidiven

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

4.6.4 Ergebnisse zu Schmerz

Der patientenberichtete Endpunkt Schmerz wurde laut Studienprotokoll mittels einer Numeric Rating Scale (NRS) für die Zeitpunkte 12, 24 und 52 Wochen erhoben, jedoch in der Publikation Frykberg 2020 nicht berichtet. Daten lagen allein in Form des IPD-Dokuments vor. Auf eine eigene statistische Auswertung wurde verzichtet.

4.6.5 Ergebnisse zu Amputationen der Index-Extremität

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

Abweichend dazu werden im IPD-Dokument in der Interventionsgruppe 3 und in der Kontrollgruppe 2 Amputationen der Index-Extremität berichtet (Spalte „Intra Study Index Amputation“ im Tabellenblatt MASTER CVD). Daneben existiert eine weitere Spalte („Amplx“ im Tabellenblatt Master Safety), die vermutlich ebenfalls Amputationen der Index-Extremität enthält, in der jedoch wiederum abweichende Häufigkeiten berichtet sind (siehe Tabelle 22).

4.6.6 Ergebnisse zu Hospitalisierung

Dieser Endpunkt wurde in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

4.6.7 Ergebnisse zum Gesundheitszustand

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

4.6.8 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Für den patientenberichteten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Publikation Frykberg 2020 für die 3 Skalen des Wound Impact Schedule (CWIS) „well-being improvement“, „social life improvement“ und „physical symptom improvement“ jeweils die Änderung nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert betrachtet.

Hinsichtlich der Skala „well-being improvement“ ergab sich nach 12 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe (Intervention vs. Kontrolle, MW (SD): 9,1 (13,9) vs. -0,1 (16,9); $p = 0,013$). Zur Bewertung der Relevanz des Unterschieds wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) mit 95 %-KI herangezogen. Eine genaue Bestimmung war jedoch nicht möglich, da aus der Publikation nicht hervorgeht, wie viele Patientinnen und Patienten pro Gruppe in die Auswertung eingegangen sind. Aber auch unter der Annahme, dass alle Randomisierten in der Auswertung berücksichtigt wurden, liegt das 95 %-KI für die SMD nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$ (SMD [95 %-KI]: 0,59 [0,12; 1,06]). Hinsichtlich der Skalen „social life improvement“ (Intervention vs. Kontrolle, MW (SD): 7,9 (16,9) vs. 4,1 (12,4); $p = 0,276$) und „physical symptom improvement“ (Intervention vs. Kontrolle, MW (SD): 12,1 (23,2) vs. 4,6 (11,8); $p = 0,085$) ergab sich nach 12 Wochen jeweils ein numerischer Unterschied zugunsten der Intervention, der aber jeweils nicht statistisch signifikant war. Ergebnisse zu den laut Studienprotokoll vorgesehenen weiteren Erhebungszeitpunkten 24 und 52 Wochen wurden in der Publikation Frykberg 2020 nicht berichtet.

Auf eine Prüfung des IPD-Dokuments hinsichtlich möglicher Abweichungen gegenüber den Ergebnissen der Publikation für den Zeitpunkt 12 Wochen wurde verzichtet.

Daten zu den weiteren Auswertungszeitpunkten 24 Wochen und 52 Wochen nach Randomisierung lagen ausschließlich in Form des IPD-Dokuments vor. Auf eine eigene statistische Auswertung dieser Daten wurde verzichtet.

4.6.9 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der Publikation Frykberg 2020 wurden nur Häufigkeiten von (S)UEs, jedoch nicht die Anzahl von Personen mit mindestens 1 Ereignis berichtet.

Laut Studienregistereintrag zeigte sich in der Gesamtrate von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE zum Zeitpunkt 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Intervention vs. Kontrolle, n (%): 6 (16,7 %) vs. 7 (18,9 %); OR [95 %-KI]: 0,86 [0,26; 2,85]; p = 0,854).

Abweichend von den Angaben im Studienregistereintrag war im IPD-Dokument jeweils in beiden Gruppen die Anzahl der Personen mit mindestens 1 SUE höher (Intervention vs. Kontrolle, n: 9 vs. 8).

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

4.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

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

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

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

Die AOTI-gesponserte Studie AOTI-001 [27] sollte die HCPO mit einer Scheinbehandlung vergleichen, jeweils zusätzlich zur Standardwundbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit DFU. Gemäß Studienregistereintrag sollte sie ab Mai 2007 in 3 Studienzentren in den USA und Kanada durchgeführt werden. Laut den Angaben des Studienregistereintrags (Stand: Januar 2014) wurde die Studie aufgrund der geringen Rekrutierungsrate im Dezember 2009 abgebrochen, nachdem 21 der geplant einzuschließenden 124 Patientinnen und Patienten rekrutiert worden waren. Laut Aussage des Herstellers sei es unklar, ob überhaupt Patientinnen und Patienten einer der beiden Behandlungsgruppen zugewiesen wurden und die genaue Verteilung sei nicht bekannt. Letztlich seien keine Daten gespeichert worden.

Auf Basis der verfügbaren Angaben ist davon auszugehen, dass mit Blick auf das Vorliegen unpublizierter Studienergebnisse keine relevante Anzahl von Patientinnen und Patienten in der vorzeitig abgebrochenen Studie AOTI-001 rekrutiert und untersucht wurde. In der Gesamtschau wird daher das Risiko für das Vorliegen unpublizierter Studienergebnisse als vernachlässigbar eingeschätzt, auch wenn die prospektive Registrierung von Studien erst 2005 eingeführt wurde [28] und ältere Studien demnach unbemerkt unpubliziert geblieben sein

können. Es ergeben sich diesbezüglich folglich keine Konsequenzen und keine Einschränkungen für die Bewertung der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus.

Zudem wurde der Studienregistereintrag einer bereits aus der Potenzialbewertung E25-01 bekannten RCT mit geplanten 40 Personen mit DFU aus Iran identifiziert (IRCT20190708044148N1 [29]). Die Beschreibung im Studienregister lässt vermuten, dass in der Studie die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie zusätzlich zu Spülungen mit steriler Kochsalzlösung verglichen werden sollte mit Spülungen mit Kochsalzlösung, anschließender Behandlung mit sterilem Gel und – abhängig von der Wundgröße – Abdeckung mit einer oder mehreren sterilen trockenen Gazekompressen. Die letzte Aktualisierung des Studienregistereintrags war im Oktober 2019, wenige Wochen nach Registrierung der Studie im August 2019. Da die Relevanz des untersuchten Vergleichs auf Basis der Beschreibung im Studienregister unklar ist und zudem nicht anzunehmen ist, dass Ergebnisse vorliegen, wurde die Studie nicht in die Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten einbezogen.

Keine Verwertbarkeit der inkonsistenten Frykberg-2020-Studienergebnisse

Der Abgleich des IPD-Dokuments des Herstellers mit der Publikation Frykberg 2020 und dem Studienregistereintrag hinsichtlich ausgewählter Charakteristika zu Baseline und Ergebnissen ausgewählter patientenrelevanter Endpunkte ergab jeweils zahlreiche Inkonsistenzen.

Die identifizierten Inkonsistenzen bei den Baseline-Charakteristika betrafen die Wundklassifikation, den Raucherstatus und den Neuropathiestatus. Im Vergleich mit den Angaben in den publizierten Studiendokumenten erschienen die Patientinnen und Patienten gemäß IPD-Dokument insbesondere hinsichtlich des Wundstadiums (Wundtiefe und begleitende Ischämie) weniger schwer erkrankt.

Die Inkonsistenzen bei den Endpunkten umfassten Ergebnisse zu den binären Endpunkten vollständiger Wundverschluss, Amputationen und (S)UEs. Zwar stimmten die Angaben aller Datenquellen für den primären Endpunkt vollständiger Wundverschluss nach 12 Wochen überein, allerdings führt eine Abweichung bei der Anzahl der vollständig geschlossenen Wunden in der Kontrollgruppe für den längerfristigen Auswertungszeitpunkt 52 Wochen dazu, dass das Ergebnis für diesen Zeitpunkt nicht mehr statistisch signifikant ist. Die Abweichungen bei den weiteren genannten Endpunkten (Amputationen und [S]UEs) im IPD-Dokument gegenüber den publizierten Ergebnissen betrafen zwar ebenfalls nur einzelne Personen mit Ereignis, jedoch änderte sich dabei das Verhältnis von Personen mit Ereignis in den Gruppen jeweils zuungunsten der Prüflintervention.

Auf eine erneute Nachforderung beim Hersteller nach statistischen Auswertungen für solche Endpunkte, deren Ergebnisse ausschließlich im IPD-Dokument verfügbar waren, wurde in Folge der identifizierten Inkonsistenzen verzichtet.

Das qualitative und quantitative Ausmaß der Inkonsistenzen zwischen den publizierten Ergebnissen und dem IPD-Dokument zur Studie Frykberg 2020 wurde als gravierend eingeschätzt. Weder das IPD-Dokument noch die publizierten Studiendokumente (Publikation und Studienregistereintrag) konnten als verlässliche Datenbasis für die vorliegende Bewertung dienen. Daher werden die Ergebnisse der Studie derzeit insgesamt als nicht verwertbar betrachtet und für die Nutzenbewertung entsprechend nicht berücksichtigt.

Nutzen-Schaden-Abwägung

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

5 Einschätzung des Potenzials für eine erforderliche Behandlungsalternative

5.1 Bewertung des Potenzials

Wie im Berichtsplan zur vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben [30], und auch gemäß Auftragskonkretisierung [31], soll der vorliegende Bericht eine Aussage zum Potenzial enthalten, falls kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden der Methode ableitbar ist. Durch die fehlende Verwertbarkeit bzw. Aussagekraft der beiden identifizierten RCTs Frykberg 2020 und Leslie 1988 (siehe Abschnitt 4.7) war jedoch auch eine Bewertung des Potenzials der Methode auf Basis des Studienpools für die Nutzenbewertung und damit auf dem Evidenzniveau RCT nicht möglich.

Der Hersteller AOTI hatte im Rahmen einer Vereinbarung mit dem IQWiG (siehe A3.1.2.1.3) neben den Dokumenten zu der Studie Frykberg 2020 und zu einer abgebrochenen RCT (siehe Tabelle 9) weitere Dokumente, u. a. zu Studien zur Behandlung von DFU, vorgelegt. Diese vorgelegten Studien wurden daraufhin geprüft, ob sie Erkenntnisse zum Potenzial der Methode liefern können.

5.1.1 Aus Herstelleranfragen resultierende Unterlagen

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

Tabelle 3: Relevanz der vom Hersteller im Rahmen von N25-05 vorgelegten Studien zur Behandlung von DFU (mehrseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerFO [32])	Herangezogen für die Bewertung des Potenzials (ja / nein)	Kommentar
Studie (zugehörige Publikation bzw. verfügbare Dokumente)		
1 Übersichtsarbeit (Evidenzstufe Ia)		
Carter 2023 [33]	nein	Sämtliche Modalitäten der TOT wurden gemeinsam untersucht, ohne separate Auswertungen der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie.

Tabelle 3: Relevanz der vom Hersteller im Rahmen von N25-05 vorgelegten Studien zur Behandlung von DFU (mehreseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerFO [32])	Herangezogen für die Bewertung des Potenzials (ja / nein)	Kommentar
1 prospektiv vergleichende Studie (Evidenzstufe IIb)		
Blackman 2010 [34]	ja	<p>N = 28</p> <p><u>Ort und Zeitraum der Studiendurchführung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Zentrum in Kanada, Januar 2007 bis Dezember 2008 <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: > 18 Jahre ▪ DFU mit UTC Ulkusgrad \geq 2A ▪ ABI: \geq 0,5 <p><u>wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tiefe Venenthrombose ▪ HbA1c > 10 % <p><u>Intervention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HCPO ▪ Behandlungsprotokoll: 60 Minuten, Montag bis Freitag ▪ zwischen den Behandlungen: Abdeckung der Wunde eines mit Kochsalzlösung getränkten Gazeverbandes; Applikation durch Personal im Studienzentrum ▪ Anwendung der Methode: ambulant im Studienzentrum ▪ aktive Behandlungsphase: bis 90 Tage ▪ 24 Monate Follow-up mit monatlichen Visiten <p><u>Vergleichsintervention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ feuchte, silberhaltige Wundauflagen ▪ Wechsel der Wundauflagen mindestens 2-mal wöchentlich; Applikation durch Personal im Studienzentrum ▪ aktive Behandlungsphase: bis 90 Tage ▪ 24 Monate Follow-up mit monatlichen Visiten <p><u>Sockeltherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Standardwundbehandlung^a <p><u>Erhobene Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vollständiger Wundverschluss, definiert als vollständige Epithelisierung ohne Abfluss von Flüssigkeit oder Sekret vermutlich zum Zeitpunkt 90 Tag und als Ereignis-Zeit-Analyse über einen Zeitraum von 24 Monaten ▪ Wundrezidive nach 24 Monaten ▪ UEs (wahrscheinlich behandlungsbezogene) nach 24 Monaten

Tabelle 3: Relevanz der vom Hersteller im Rahmen von N25-05 vorgelegten Studien zur Behandlung von DFU (mehrseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerFO [32])	Herangezogen für die Bewertung des Potenzials (ja / nein)	Kommentar
1 retrospektiv vergleichende Studie (Evidenzstufe III)		
Yellin 2022 Publikation [35] Studienprotokoll [36]	ja	N = 140 ^b <u>Ort und Zeitraum der Studiendurchführung:</u> ▪ 2 Zentren in den USA; Januar 2012 bis Januar 2020 <u>Einschlusskriterium:</u> ▪ primäre Diagnose DFU (allein oder mit weiteren Wundentitäten) auf Basis von Patientenakten <u>Ausschlusskriterien:</u> ▪ keine genannt <u>relevante Intervention:</u> ▪ HCPO (Protokoll unbekannt) + ggf. adjuvante (physikalische) Therapie ^c ▪ Sockeltherapie: Standardwundbehandlung ^d <u>relevante Kontrollintervention:</u> ▪ ggf. adjuvante (physikalische) Therapie ^c ▪ Sockeltherapie: Standardwundbehandlung ^d <u>berichtete Endpunkte:</u> ▪ wundassoziierte Hospitalisierungen nach 360 Tagen ▪ Amputationen nach 360 Tagen ▪ Mortalität nach 360 Tagen
1 nicht vergleichende Studie (Evidenzstufe IV)		
Lohr 2024 [37]	nein	keine Vergleichsintervention
a. Wöchentliche Beurteilung der Wunden und Debridement bei Bedarf, meistens 1-mal wöchentlich. Entlastung erfolgte mittels eines „active offloading walkers“. b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung des Propensity-Score-Matchings eingegangen sind. c. VVS, Hautersatz und / oder Behandlung mit Wachstumsfaktoren, jeweils in der Publikation nicht näher definiert d. in der Publikation nicht genauer definiert ABI: Knöchel-Arm-Index; DFU: Diabetischer Fußulkus; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; HCPO: Sauerstoff mit höherem zyklischem Druck; UTC: University of Texas Classification; VVS: Vakuumversiegelung		

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

Blackman 2010

Bei der Studie Blackman 2010 handelt es sich um eine kleine, prospektiv vorzeitig vergleichende Studie, in die Patientinnen und Patienten mit schwereren, plantaren DFU eingeschlossen wurden (Intervention vs. Kontrolle: 29,4 % vs. 63,6 % mit UTC Ulkusgrad 2D;

5,9 % vs. 0 % mit UTC Ulkusgrad 3C; 64,7 % vs. 36,4 % mit UTC Ulkusgrad 3D). Die Therapie mittels HCPO wurde an 5 Tagen in der Woche über einen Zeitraum von maximal 90 Tagen und zusätzlich zur Standardwundversorgung im Studienzentrum durchgeführt. Sie endete früher, wenn der vollständige Wundverschluss früher eintrat. Die Wechsel der silberhaltigen Wundauflage in der Kontrollgruppe erfolgten 2-mal wöchentlich zusätzlich zur Standardwundversorgung über denselben Zeitraum und ebenfalls im Studienzentrum. Der primäre Endpunkt der Studie war der vollständige Wundverschluss des Index-Ulkus. Darüber hinaus wurden Wundrezidive und (wahrscheinlich behandlungsbezogene) UEs ebenfalls über einen Zeitraum von 24 Monaten erhoben.

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

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

Yellin 2022

In der retrospektiv vergleichenden Kohortenstudie Yellin 2022 wurden Daten von Patientinnen und Patienten mit DFU mit Blick auf verschiedene Vergleiche ausgewertet. Im

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

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

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

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

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

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass sie bei der Durchführung des Propensity-Score-Matchings (1:1) die möglichen Confounder Alter, Geschlecht, Abstammung, Wagner-Ulkusgrad, frühere Amputationen, Druckentlastung, VVS, Hautersatz und Therapie mit Wachstumsfaktoren berücksichtigten. Diese Variablen bilden zwar wichtige Unterschiede zwischen den Studienpopulationen ab, es wurde aber mindestens die Variable Niereninsuffizienz-Stadium nicht berücksichtigt, welche bekanntermaßen einen starken Einfluss auf die Wundheilung hat. Begründet wurde dieses Vorgehen damit, dass in der Studie die entsprechende Variable keinen Einfluss auf die Effektschätzung hat (keine statistische Signifikanz). Diese Begründung ist für den Ausschluss eines relevanten Confounders nicht zwingend. Vielmehr hätte diese Variable auch in das Modell zur Schätzung des Propensity-Scores aufgenommen werden müssen [38-40]. Somit verbleibt eine erhebliche Unsicherheit bezüglich der Balanciertheit der möglichen Confounder in den Studienpopulationen. Darüber hinaus erfolgte keine Prüfung auf Überlappung und Balanciertheit der Studienpopulationen (vor und nach Durchführung des Propensity-Score-Matchings), wodurch unklar bleibt, ob das Propensity-Score-Matching erfolgreich war. Nach Durchführung des Propensity-Score-Matchings bestanden statistisch signifikante Unterschiede mindestens hinsichtlich des Niereninsuffizienz-Stadiums.

Trotz insbesondere der fehlenden Informationen zum Behandlungsprotokoll der HCPO-Therapie, dem nahezu ausschließlichen Einschluss von männlichen Personen und methodischer Schwächen bei der Auswertung mittels Propensity-Score-Verfahrens wurden die Ergebnisse der Endpunkte wundassoziierte Hospitalisierung und Amputation nach 360 Tagen für die Bewertung des Potenzials herangezogen (siehe Tabelle 4). Die Ergebnissicherheit dieser Analyse wurde insgesamt als höchstens sehr gering eingeschätzt.

Tabelle 4: Ergebnisse – Yellin 2022

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

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

5.1.3 Kommentar und Bewertung des Potenzials

Die Daten aus den beiden im Rahmen der Informationsbeschaffung identifizierten RCTs waren aus verschiedenen Gründen nicht verwertbar bzw. nicht hinreichend aussagekräftig, um auf deren Basis den Nutzen, den Schaden und auch nicht das Potenzial der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie zu bewerten. Daher wurden zusätzlich Herstellerunterlagen, die auf Basis einer Rahmenvereinbarung zu N25-05 vorgelegt wurden, daraufhin überprüft, ob darin Studien enthalten waren, die eine Bewertung des Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative erlauben. Tabelle 3 enthält sämtliche Dokumente zu Studien zur Behandlung von DFU, die zusätzlich zu den Dokumenten zur RCT Frykberg 2020 und zur abgebrochenen RCT AOTI-001 im Rahmen von N25-05 vorgelegt wurden; für die Bewertung des Potenzials wurden die Studien Blackman 2010 und Yellin 2022 herangezogen.

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

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

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

5.1.4 Hinweise zu Eckpunkten einer möglichen Erprobungsstudie

Sofern eine Erprobungsstudie durchgeführt werden soll, die geeignet ist, den Nutzen der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie nachzuweisen, wäre eine randomisierte kontrollierte Studie durchzuführen. Diese könnte sich in ihren wesentlichen Eckpunkten daran orientieren, wie die Studie Frykberg 2020 geplant war.

Die Erfolgsaussichten einer Erprobungsstudie im deutschen Versorgungskontext würden insgesamt als gut eingestuft, da von einer ausreichenden Anzahl infrage kommender Patientinnen und Patienten ebenso auszugehen ist wie von einer ausreichenden Anzahl an ambulanten und stationären Fußbehandlungseinrichtungen [41] und die Behandlung grundsätzlich in Eigenanwendung und in der häuslichen Umgebung stattfinden kann. Beeinflusst würden die Erfolgsaussichten einer Erprobung in besonderem Maße von der Therapieadhärenz der Patientinnen und Patienten, da es sich bei der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie um eine Methode handelt, die eine kontinuierliche und eigenständige Anwendung durch die Patientin bzw. den Patienten selbst über einen langen Zeitraum erforderlich macht.

6 Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden 2 relevante randomisierte kontrollierte Studien identifiziert. Beim Abgleich der wesentlichen publizierten Ergebnisse mit vom Hersteller vorgelegten patientenindividuellen Daten (IPD-Dokument) der zunächst als zentral eingestuften Studie Frykberg 2020 zeigten sich gravierende Inkonsistenzen. Diese betrafen sowohl entscheidende Patientencharakteristika zu Studienbeginn als auch Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten. So zeigte sich beispielsweise auf Basis der Angaben im IPD-Dokument kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit vollständigem Wundverschluss nach 52 Wochen, während dies laut den publizierten Ergebnissen der Fall war. Aufgrund der daraus resultierenden unsicheren Datenlage wurden die Ergebnisse dieser Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die zweite Studie lieferte ausschließlich Ergebnisse zur Mortalität innerhalb einer 2-wöchigen Studiendauer.

Es lagen folglich keine ausreichenden und verlässlichen Daten vor, um im Rahmen der Fragestellung Erkenntnisse zum Nutzen oder Schaden der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie abzuleiten. Insgesamt ergab sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zu bewertenden Methode. Aus diesem Grund wurde eine Aussage zum Potenzial der Methode getroffen: Auf Basis einer retrospektiv vergleichenden Kohortenstudie wurde ein Potenzial der Methode abgeleitet, das auf den Erkenntnissen zu den Endpunkten Amputation und wundassoziierte Hospitalisierung beruht. Eine Erprobungsstudie, die für sich stehend geeignet wäre, den Nutzen der Methode nachzuweisen, ist grundsätzlich möglich.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

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

Auf Basis der Ergebnisse (insbesondere einer mit dem Antrag auf Erprobung eingereichten RCT [23]) leitete der G-BA ein Beratungsverfahren zur Bewertung der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V ein und beauftragte als Folge das IQWiG mit der vorliegenden Nutzenbewertung [42].

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

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

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

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

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

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

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

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

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [43] erstellt.

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

A2.1.1 Population

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

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

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

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

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

A2.1.4 Studientypen

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

Für alle in Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für

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

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 5 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulkus (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit lokal-hyperbarer Sauerstofftherapie, die zusätzlich zur Standardwundbehandlung eingesetzt wird bzw. die die Standardwundbehandlung zum Teil ersetzt. (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Standardwundbehandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	Kategorien patientenrelevanter Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studie
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [44] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [45] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	

A2.2 Informationsbeschaffung

A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

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

In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 24.06.2025 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in A7.1. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en) mit den entsprechenden Items aus A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) [46]. Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtplans anhand der darin festgelegten Kriterien entsprechend Tabelle 5. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.2.2).

A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

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

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

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

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE

- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register
 - European Medicines Agency. Clinical Trials Information System

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

- Herstelleranfragen

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

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

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

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

A2.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

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

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt A2.2.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [47], sowie Conference Abstracts und Conference Reviews (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE- und ClinicalTrials.gov-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

A2.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

- Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Dokumente

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre

Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

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

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Für Ergebnisse, die nicht in Metaanalysen einfließen, werden nur dann eigene Berechnungen durchgeführt, wenn dies zur Einschätzung der statistischen Signifikanz notwendig ist.

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

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

A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

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

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

A2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [48] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools. Bei statistisch nachgewiesener (unerklärter) Heterogenität ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

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

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [49].
- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [50]. Zudem erfolgt ein Abgleich mit

einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse. Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.

- 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ [51] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmaler ist als das nach DerSimonian-Laird. In diesem Fall wird die Effektschätzung nach Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur, ansonsten ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur weiterverwendet. Im Anschluss wird geprüft, ob diese Effektschätzung informativ ist. Als informativ wird die Schätzung dann bezeichnet, falls das Konfidenzintervall (des gemeinsamen Effekts) in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. In diesem Fall wird diese Effektschätzung (nach Knapp-Hartung) zur finalen Bewertung herangezogen. Ansonsten wird eine gemeinsame Effektschätzung als nicht sinnvoll erachtet und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

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

A2.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuft Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen

Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.6 Aussagen zur Beleglage

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 6 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden 7.0 [43]).						

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

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

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

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

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

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

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

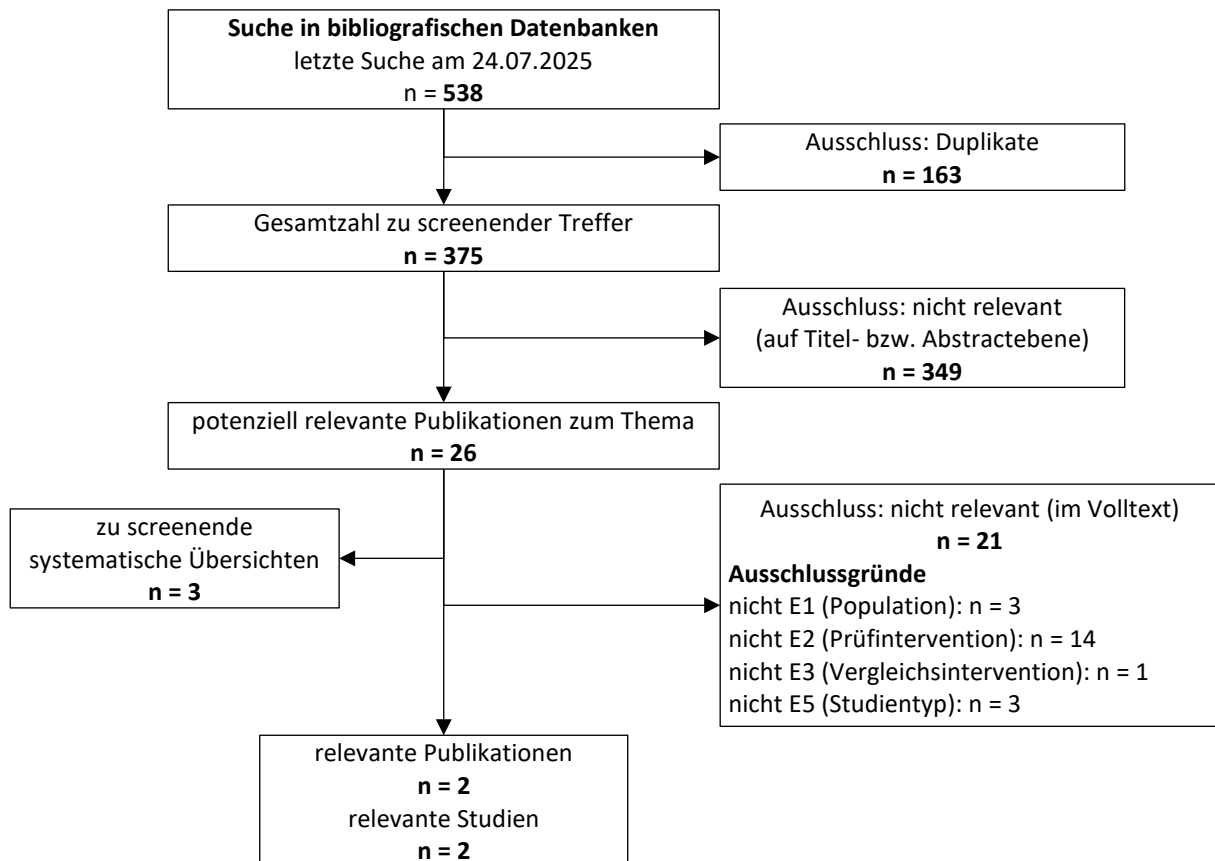


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 7):

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Frykberg 2020	NCT02326337	ClinicalTrials.gov [52]	ja

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

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

A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen

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

Für die vorliegende Bewertung wurden für die Studien Frykberg 2020 und die abgebrochene Studie AOTI-001 Anfragen an AOTI versendet. Eine Übersicht über diese Anfragen befindet sich in Tabelle 8. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 8: Übersicht über Herstelleranfragen

Studie	Inhalt der Anfragen	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Frykberg 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte um vollständige Übermittlung der Studienergebnisse, insbesondere zu Endpunkten, zu denen keine Ergebnisse in der Publikation berichtet wurden [23]. 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Übermittlung des IPD-Dokuments
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf Unklarheit hinsichtlich der Befeuchtung der Umgebungsluft durch das Scheingerät in der Kontrollgruppe und Bitte um Klarstellung. 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Befeuchtung der Umgebungsluft durch das Scheingerät.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf widersprüchliche Angaben zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels CWIS (persönlich oder via Telefon) und Bitte um Klarstellung. 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Laut Studienhandbuch war zwar eine telefonische Erfassung des CWIS vorgesehen, jedoch zeigte sich im Lauf der Studie, dass die Patientinnen und Patienten Schwierigkeiten hatten, den Fragebogen telefonisch zu beantworten, sodass auf eine telefonische Erhebung verzichtet wurde.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf widersprüchliche Angaben zur Mortalitätsrate zwischen der Publikation Frykberg 2020 und dem Studienregistereintrag und Bitte um Klarstellung. 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angleich der Angaben im Studienregistereintrag an die Angaben in der Publikation.
AOTI-001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bitte um Übermittlung der vollständigen Studienergebnisse. 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es wurden keine Daten gespeichert und die Studie wurde aufgrund geringer Rekrutierung vor der Nachbeobachtung vorzeitig beendet. ▪ Übermittlung eines aktualisierten Studienregistereintrags^a

a. Die Aktualisierung des Studienregistereintrags wurde bisher von ClinicalTrials.gov noch nicht freigegeben.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 9):

Tabelle 9: Durch Hersteller übermittelte und für die Nutzenbewertung relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
Frykberg 2020	AOTI	Studienprotokoll [24]; SAP [53]; Study Procedure Manual [54]; IPD-Dokument [55]; Case Report Form [56]; Übersicht der Studienprotokollanpassungen [57]
AOTI-001	AOTI	Studienregistereintrag [27]; Studienprotokoll [58]; Studienhandbuch [59,60]; Investigator's Manual [61]; Case Report Form [62]

IPD: individuelle Patientendaten; SAP: statistischer Analyseplan

Tabelle 10: Durch Hersteller übermittelte Studien bzw. Dokumente, die für die Bewertung des Potenzials herangezogen wurden

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
Blackman 2010	AOTI	Publikation [34]
Yellin 2022	AOTI	Publikation [35]; Studienprotokoll [36]

A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A3.1.2.2.1 Zulassungsbehörden

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

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

A3.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

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

A3.1.2.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken

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

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

A3.1.2.2.4 Autorenanfragen

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

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 2 relevante Studien für die Nutzenbewertung identifiziert (siehe auch Tabelle 11).

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
Frykberg 2020 ^a	ja [23]	ja [52] / ja [52]	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienprotokoll [24] ▪ SAP [53] ▪ IPD-Dokument [55] ▪ Study Procedure Manual [54] ▪ Übersicht der Studienprotokollanpassungen [57] ▪ Case Report Form [56]
Leslie 1988	ja [25]	nein / nein	nein	nein
a. Aufgrund von Inkonsistenzen zwischen den publizierten Ergebnissen und dem IPD-Dokument des Herstellers war die Studie Frykberg 2020 für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar. IPD: individuelle Patientendaten, SAP: statistischer Analyseplan				

Für die Bewertung des Potenzials wurden 2 Studien herangezogen (siehe auch Tabelle 10).

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 12 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studie ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Fragestellung	Studientyp / geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
AOTI-001	Studienregistereintrag, NCT00871312 [27]	HCPO vs. Scheinbehandlung, jeweils zusätzlich zur Standardwundbehandlung bei Personen mit DFU	RCT / 124	abgebrochen ^a
IRCT20190708044148N1	Studienregistereintrag, IRCT20190708044148N1 [29]	lokal-hyperbare Sauerstofftherapie vs. Standardwundbehandlung bei Personen mit DFU	RCT / 40	unklar ^b
<p>a. Laut Studienregistereintrag wurde die Studie nach der Rekrutierung von 21 Patientinnen und Patienten abgebrochen. Nach Aussage des Herstellers ist es unklar, ob Patientinnen und Patienten nach der Rekrutierung einer der beiden Behandlungsgruppen zugewiesen wurden. Letztlich seien keine Daten gespeichert worden.</p> <p>b. Letzte Aktualisierung des Studienregistereintrags: 10/2019. Dieser Studienregistereintrag wurde bereits für die Potenzialbewertung E25-01 durch den Hersteller eingereicht. In die Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten floss diese Studie schon deshalb nicht ein, da nicht anzunehmen ist, dass für diese Studie bereits Ergebnisse vorliegen.</p> <p>DFU: diabetisches Fußulkus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; HCPO: Sauerstoff mit höherem zyklischem Druck</p>				

A3.2 Details zum IPD-Dokument zur Studie Frykberg 2020

Tabelle 13: Übersicht der geprüften Charakteristika und Endpunkte aus dem IPD-Dokument zur Study Frykberg 2020

Variable/Endpunkt der vorliegenden Bewertung	Berücksichtigte Spaltenbezeichnung im IPD-Dokument	Tabellenblatt ^a (Spalte)	Operationalisierung und Interpretation
Charakteristika			
Alter	Age	Master CVD (H); CVD A (H); CVD B (H)	Angabe des Alters in Jahren
Geschlecht	Sex	Master CVD (I); CVD A (I); CVD B (I)	„F“ = weiblich „M“ = männlich
Diabetestyp	Diabetic Type	Master CVD (P); CVD A (P); CVD B (P)	„1“ = Diabetes mellitus Typ 1 „2“ = Diabetes mellitus Typ 2
Wundklassifikation (UTC-Grad)	University of TX BL	Master CVD (AV); CVD A (AV); CVD B (AV)	Angabe des UTC-Grads (IA, IB, IC, IIA, IIB)
neuropathischer Fuß	Neuro	Master CVD (AF); CVD A (AF); CVD B (AF)	„Y“ = neuropathischer Fuß „N“ = kein neuropathischer Fuß
Raucherstatus	Smk	Master CVD (K); CVD A (K); CVD B (K)	„Y“ = Raucher „N“ = kein Raucher
Ergebnisse zu binären Endpunkten			
Gesamtmortalität	Died	Master Safety (W); Safety A (W); Safety B (W)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „✓“ = Todesfall ▪ „0“ oder kein Eintrag = kein Todesfall aufgetreten
vollständiger Wundverschluss nach 12 Wochen	Ulcer Status Week 12 (Open = O; Closed = C)	Master CVD (DV); CVD A (DV); CVD B (DV)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „C“ = Index-Ulkus verschlossen ▪ Folgende Eintragungen wurden als offener Index-Ulkus gewertet: „O“, „LTFU“, „WDR“, „NA“, „Y“, „A“, kein Eintrag; „0“
vollständiger Wundverschluss nach 52 Wochen	Ulcer Status FU 38 (Open = O; Closed = C)	Master CVD (ER); CVD A (ER); CVD B (ER)	
Amputationen der Index-Extremität	Intra Study Index Amputation	Master CVD (BK); CVD A (BK); CVD B (BK)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „x“ = Amputation der Index-Extremität ▪ „0“ oder kein Eintrag = keine Amputation der Index-Extremität
	Amplx	Master Safety (U); Safety A (U); Safety B (U)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „✓“ = Amputation der Index-Extremität ▪ „0“ und kein Eintrag = keine Amputation der Index-Extremität
SUE	SAE 1 und SAE 2	Master Safety (G und H); Safety A (G und H); Safety B (G und H)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „✓“ = SUE ▪ „0“ = kein SUE aufgetreten
UE	AE 1 und AE 2	Master Safety (C und D); Safety A (C und D); Safety B (C und D)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „✓“ = UE ▪ „0“ = kein UE aufgetreten
a. A = Kontrollgruppe; B = Interventionsgruppe			

Tabelle 14: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen des IPD-Dokuments zur Studie Frykberg 2020 (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 14: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen des IPD-Dokuments zur Studie Frykberg 2020 (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 14: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen des IPD-Dokuments zur Studie Frykberg 2020 (mehrsseitige Tabelle)

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

Tabelle 14: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen des IPD-Dokuments zur Studie Frykberg 2020 (mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 14: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen des IPD-Dokuments zur Studie Frykberg 2020 (mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 14: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen des IPD-Dokuments zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Master CVD	CVD A	CVD B	Master CWIS	CWIS A	CWIS B	Master EQ5D	EQ5D A	EQ5D B	Master Safety	Safety A	Safety B	Deviationsa	SF
4 weeks cm2													
4 weeks peri													
8 weeks cm2													
8 weeks peri													
12 weeks cm2													
12 weeks peri													
Off-loading BL													
Off-loading W1													
Off-loading W2													
Off-loading W3													
Off-loading W4													
Off-loading W5													
Off-loading W6													
Off-loading W7													
Off-loading W8													
Off-loading W9													
Off-loading W10													
Off-loading W11													
Off-loading W12													
Weight Bearing Ulcer													
TWO2 W1													

Tabelle 14: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen des IPD-Dokuments zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 14: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen des IPD-Dokuments zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

Master CVD	CVD A	CVD B	Master CWIS	CWIS A	CWIS B	Master EQ5D	EQ5D A	EQ5D B	Master Safety	Safety A	Safety B	Deviationsa	SF
Date Closed Post 12													
Date Recidivism Post 12													
Amputation Post 12 (Minor = Mn, Major = Mj)													
Hospitalization Post 12													
Antibiotics Post 12													
Antibiotics Post 12													
Antibiotics Post 12													
Antibiotics Post 12													
Dressing Post 12													
Dressing Post 12													
Dressing Post 12													
Adjunct Therapy Post 12													
Adjunct Therapy Post 12													
Culture Post 12													
Diagnostic X-Ray Post 12													
Diagnostic Pet Post 12													
Diagnostic MRI Post 12													
Diagnostic Vascular Duplex Post 12													
Dressing Change Post 12 (Self/Rel, Aid, Nurse, Dr)													
Dressing Change Post 12 (Self/Rel, Aid, Nurse, Dr)													
Ulcer Status FU 38 (Open = O, Closed = C)													

Tabelle 14: Übersicht der Tabellenblätter und Spaltenbezeichnungen des IPD-Dokuments zur Studie Frykberg 2020 (mehrseitige Tabelle)

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

A3.3 Charakteristika der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

A3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Frykberg 2020	<p>HCPO (Hersteller: AOTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Das HCPO-System besteht aus einem Sauerstoffkonzentrator, einer Steuereinheit und einer aufblasbaren geschlossenen Einwegkammer, in die die zu behandelnde Extremität eingeführt wird. ▪ Einleitung von befeuchtetem hyperbarem Sauerstoff mit zyklischem Druck von 10 bis 50 mbar in die Einwegkammer (Flussrate je nach Quelle ≥ 10 bzw. 10 L/min). ▪ Therapie in Heimanwendung für täglich jeweils 90 Minuten an 5 Tagen in der Woche über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen oder bis Heilung des Index-Ulkus ▪ Die Behandlung ist gemäß Studienprotokoll mit oder ohne Wundverband möglich. Laut Gebrauchsanweisung sollen vor der Behandlung alle Bandagen, Verbände, Cremes und Salben von der Wunde entfernt werden. 	<p>Scheingerät (Hersteller: AOTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Entspricht HCPO-System, jedoch mit technischen Modifikationen der Steuereinheit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine hyperbare und zyklische Applikation von Sauerstoff ▫ stattdessen Verwendung von unbefeuchteter Umgebungsluft ▪ Die Behandlung ist gemäß Studienprotokoll mit oder ohne Wundverband möglich. Laut Gebrauchsanweisung sollen vor der Behandlung alle Bandagen, Verbände, Cremes und Salben von der Wunde entfernt werden.

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Standardwundbehandlung ab Beginn der 2-wöchigen Run-in-Phase in beiden Gruppen</p> <p>Débridement</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Start der Run-in-Phase, anschließend nach Bedarf ▪ Verbot von Produkten zum enzymatischen Débridement <p>Druckentlastung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ abnehmbare Fußorthese (OptimaDiab oder Optima CLHeel) <p>Standardisierte Wundverbände:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach Maßgabe des Behandelnden: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Primärverband (Schaumverband) ▫ Wundfüllung bei trockener Wunden (Hydrogel) ▫ Sekundärverband (nicht-sterile Bandagen) ▪ 1-mal wöchentlich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Entfernen des Verbands ▫ Reinigung mit Kochsalzlösung ▫ Anlegen eines neuen Verbands (mindestens 1-mal wöchentlich) ▪ Verbot von Antiseptika <p>Folgende Interventionen waren während der Studienlaufzeit nicht zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HBO, VVS, Wärmetherapie, Lasertherapie, Applikation von konstantem mechanischem Zug, Larven- oder Madenbehandlung (Biodébridement), Elektrostimulation oder künstliche Haut 	
<p>Leslie 1988</p>	<p>HCPO (Hersteller: Topox)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einleitung von befeuchtetem hyperbarem Sauerstoff mit zyklischem Druck von 0 bis 30 mmHg (bis 1,04 atm) in die Kammer ▪ tägliche 2-malige Therapie jeweils 90 Minuten über einen Zeitraum von 2 Wochen. <p>Standardwundbehandlung in beiden Gruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit intravenösen Antibiotika, feuchten bis trockenen lokalen Verbänden und Bettruhe ▪ Subkutane Insulininjektionen, intravenöse Antibiotika und lokale Verbände wurden von den Hausärztinnen und Hausärzten verschrieben, die nicht an der Studie beteiligt waren. 	
<p>atm: physikalische Atmosphäre; HBO: Hyperbare Sauerstofftherapie; HCPO: Sauerstoff mit höherem zyklischem Druck; VVS: Vakuumversiegelung</p>		

Tabelle 17: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Frykberg 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 bis 89 Jahre ▪ Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ▪ DFU am oder unterhalb des Knöchels seit mind. 4 Wochen und nicht länger als 1 Jahr <ul style="list-style-type: none"> ▫ falls > 1 Ulkus vorhanden, Auswahl des flächenmäßig größten Ulkus als Index-Ulkus ▫ Index-Ulkus ≥ 1 cm von weiteren ggf. bestehenden Ulzera entfernt ▪ UTC Grad 1A, 1B, 1C, 1D, 2A, 2B, 2C, 2D ▪ Wundfläche ≥ 1 cm² und ≤ 20 cm² nach Débridement ▪ ABI > 0,7 und tcpO₂ > 30 mmHg, Hautperfusionsdruck > 30 mmHg, Zehendruck > 30 mmHg oder biphasisches Profil in Farbduplexsonografie unterhalb des Kniegelenks ▪ 2-wöchige run-in-Phase mit < 30 % Wundflächenreduktion 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gangrän, Osteomyelitis oder Knochenfreilegung am Index-Ulkus ▪ aktiver Charcot-Fuß ▪ unkontrollierter Diabetes mellitus mit HbA_{1c} > 12 % ▪ Index-Ulkus mit schwerer Infektion, die eine Hospitalisierung oder einen sofortigen chirurgischen Eingriff nötig macht ▪ geplante Revaskularisation oder vaskuläre Operation in den letzten oder nachfolgenden 30 Tagen ▪ Amputation im Bereich des Index-Ulkus in den letzten 30 Tagen
Leslie 1988	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: k. A. ▪ Diabetestyp: k. A. ▪ klar abgegrenzter DFU in kreisförmiger oder elliptischer Form am oder unterhalb des Knöchels ▪ Wundklassifikation: k. A. ▪ Wundfläche: k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akut notwendige Amputation ▪ sichtbare Knochenfreilegung oder nekrotisches Gewebe am Index-Ulkus ▪ Krepitation, schwere Ischämie, anhaltendes Fieber > 37,8 °C
ABI: Knöchel-Arm-Index; k. A.: keine Angabe; DFU: diabetischer Fußulkus; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; tcpO ₂ : transkutaner Sauerstoff Partialdruck; UTC: University of Texas Classification		

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie (Quelle) Charakteristikum Kategorie	Intervention	Vergleich
Frykberg 2020 (Publikation)		
N	36	37 ^a
Alter [Jahre], MW (SD) ^{b,c}	64,6 (10,3)	61,9 (9,5)
Geschlecht [w / m], % ^{b,c}	11 / 89	16 / 84
Diabetes Typ 2, n (%) ^{b,c}	32 (89)	33 (89)
BMI (kg/m ²), MW (SD)	30,8 (5,9)	31,2 (7,6)
Wundfläche (cm ²), MW (SD)	3,0 (2,7)	3,2 (2,5)
Wundumfang (cm), MW (SD)	6,2 (2,9)	6,9 (4,2)
Ulkusdauer (Tage), MW (SD)	160,3 (96)	174,6 (94)
Wundklassifikation, n (%) ^b		
UTC Grad 1A	20 (56) <i>IPD: 25 (69)^d</i>	27 (73) <i>IPD: 31 (84)^d</i>
UTC Grad 1B	1 (3)	2 (5)
UTC Grad 1C	1 (3) <i>IPD: 0 (0)</i>	2 (5) <i>IPD: 1 (3)^d</i>
UTC Grad 1D	0 (0)	0 (0)
UTC Grad 2A	9 (25)	4 (11) <i>IPD: 3 (8)^d</i>
UTC Grad 2B	1 (3)	0 (0)
UTC Grad 2C	4 (11) <i>IPD: 0 (0)</i>	2 (5) <i>IPD: 0 (0)</i>
UTC Grad 2D	0 (0)	0 (0)
neuropathischer Fuß, n (%) ^b	28 (78)	29 (78) <i>IPD: 31 (84)^d</i>
Charcot-Fuß-Deformierung, n (%)	1 (3)	3 (8)
Lokalisation Ulkus, n (%)		
Fußrücken	8 (22)	5 (14)
unterhalb Fußknöchel	1 (3)	4 (11)
Lauffläche	18 (50)	22 (59)
Zeh	9 (25)	6 (16)
vorherige Amputation der unteren Extremität, n (%)	17 (47)	8 (22)

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie (Quelle) Charakteristikum Kategorie	Intervention	Vergleich
Begleiterkrankungen, n (%)		
Bluthochdruck	28 (78)	30 (81)
kardiovaskuläre Erkrankung	13 (36)	9 (24)
pAVK	10 (28)	4 (11)
Venenerkrankung	2 (6)	1 (3)
Nierenerkrankung	10 (28)	6 (16)
neurologische Erkrankung	28 (78)	31 (84)
peripheres Ödem	3 (8)	1 (3)
Hyperlipidämie	23 (64)	25 (68)
Raucher, n (%) ^b	13 (36)	10 (27)
		<i>IPD: 11 (30)^d</i>
Parameter arterielle Beinstrombahn, MW (SD)		
ABI	1,07 (0,23)	1,00 (0,23)
systolischer Zehendruck, mmHg	84,50 (30,55)	83,00 (32,75)
Labor-Werte, MW (SD)		
CRP, nmol/L	65,7 (96,2)	140 (173)
Kreatinin, µmol/L	113,2 (81,3)	105,2 (30,1)
HbA1c, %	8,43 (1,75)	8,14 (1,49)
HbA1c, mmol/mol	69 (19,1)	65 (16,3)
Studienabbruch, n (%) ^e	9 (25)	10 (27)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)
Leslie 1988		
N	12	16
Alter [Jahre], MW (SD)	52,8 (8,6)	46,2 (8,5)
Geschlecht [w / m], %	50 ^d / 50 ^d	38 ^d / 63 ^d
Diabetes mellitus Typ 2, n (%)	12 (100)	k. A. ^f
Diabetesdauer (Jahre), MW (SD)	11,4 (7,6)	13,2 (8)
Ulkusdauer (Wochen), MW (SD)	6,4 (6,2)	6,2 (7,8)
vorherige Amputation, n	7	5
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<i>Kursiv: Dargestellt sind Angaben aus dem IPD-Dokument, sofern diese sich von den Angaben in der Publikation unterscheiden.</i>		
Zur Information, welche konkreten Angaben im IPD-Dokument für einen Abgleich herangezogen wurden, siehe Tabelle 13.		

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie (Quelle) Charakteristikum Kategorie	Intervention	Vergleich
<p>a. Die publizierten Studiendokumente und das IPD-Dokument beziehen sich auf die gleiche Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten, allerdings findet sich im IPD-Dokument im Tabellenblatt Deviations eine Zeile mit Eintragungen zu einer zusätzlichen Person in der Kontrollgruppe, sodass dort die Kontrollgruppe 38 Personen umfasst.</p> <p>b. Für diese Variable wurden die publizierten Angaben mit den Angaben aus dem IPD-Dokument abgeglichen.</p> <p>c. Die Prüfung des IPD-Dokuments ergab keine Abweichung zu den Angaben in der Publikation.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Umfasst neben dem Anteil freiwilliger Studienabbrüche (withdrawals) bzw. Teilnehmender, die im weiteren Studienverlauf nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost to Follow-up) auch Todesfälle und Patientinnen und Patienten mit Amputationen.</p> <p>f. 4 Patientinnen und Patienten waren von einem insulinabhängigen Diabetes mellitus betroffen. Die übrigen 12 Patientinnen und Patienten waren von einem nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus und somit von einem Diabetes mellitus Typ 2 betroffen.</p> <p>ABI: Arm-Knöchel Index; BMI: Body-Mass-Index; m: männlich; CRP: C-reaktives Protein; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; SD: Standardabweichung; UTC: University of Texas Classification; w: weiblich</p>		

A3.3.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
Frykberg 2020 ^a	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	hoch
Leslie 1988	ja	ja	nein	nein	unklar ^c	ja	hoch

a. basierend auf den publizierten Studiendokumenten (Publikation Frykberg 2020, Ergebnisse im Studienregistereintrag), dem Studienprotokoll und dem SAP
 b. Bei fast allen relevanten Endpunkten zeigten sich Unterschiede zwischen der laut Studienprotokoll und SAP geplanten Auswertungsmethodik und der gemäß Publikation letztlich durchgeführten Analysen.
 c. Es war kein Studienprotokoll oder Studienregistereintrag verfügbar und es fehlten Angaben in der Publikation zur Fallzahlplanung, sowie zur Planung der Endpunktauswahl, -operationalisierung und der geplanten statistischen Auswertung.
 SAP: statistischer Analyseplan

A3.4 Patientenrelevante Endpunkte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

A3.4.1 Gesamtmortalität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 20: Ergebnisse – Mortalität

Studie (Quelle) Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	OR	[95%-KI]	p-Wert
Frykberg 2020 (Publikation & Studienregistereintrag)							
52 Wochen nach Randomisierung ^a							
	36	2 5,6 ^b	37	2 5,4 ^b	1,03 ^b	[0,14; 7,73] ^c	> 0,999 ^d
Leslie 1988							
15 Tage nach Randomisierung							
	12	0 0	16	1 6,3 ^b	0,41 ^b	[0,02; 11,05] ^c	0,561 ^d
<i>Kursiv: Dargestellt sind IPD-Angaben, sofern diese sich von den Angaben in der Publikation unterscheiden. Zur Information, welche konkreten Angaben im IPD-Dokument für einen Abgleich herangezogen wurden, siehe Tabelle 13.</i>							
a. Im Studienregistereintrag wurde ursprünglich (Version 4; 17.04.2025) angegeben, dass keine Todesfälle aufgetreten waren. In Folge einer gezielten Rückfrage zu dieser Inkonsistenz im Rahmen der Herstelleranfrage hat der Hersteller daraufhin im Studienregister die Angabe zur Anzahl der Todesfälle der Publikation angeglichen (Version 5; 10.10.2025). b. eigene Berechnung c. eigene Berechnung, asymptotisch d. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio							

A3.4.2 Vollständiger Wundverschluss

Ergebnisse zum vollständigen Wundverschluss

Tabelle 21: Ergebnisse – vollständiger Wundverschluss (Frykberg 2020)

Zeitpunkt Datenquelle	Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung		Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung		Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung vs. Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR	[KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
12 Wochen nach Randomisierung									
Publikation	36	15	41,7	37	5	13,5	4,57	[1,19; 17,57] ^a	0,010
52 Wochen nach Randomisierung									
Publikation	36 ^b	20	55,6	37 ^b	10	27,0	3,38 ^c	[1,27; 8,98] ^d	0,014 ^e
IPD		20	–		12	32,4 ^c	2,60 ^c	[1,01; 6,75] ^d	0,053 ^e
<p><i>Kursiv: Dargestellt sind IPD-Angaben, sofern diese sich von den Angaben in der Publikation unterscheiden.</i> Zur Information, welche konkreten Angaben im IPD-Dokument für einen Abgleich herangezogen wurden, siehe Tabelle 13.</p> <p>a. 97,8 %-KI b. In die Auswertung flossen alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, wobei zu diesem Zeitpunkt jeweils nur noch 27 Patientinnen und Patienten pro Gruppe verfügbar waren, d. h. 9 bzw. 10 Personen vermutlich als Nicht-Responder ersetzt wurden. c. eigene Berechnung d. eigene Berechnung, asymptotisch, 95 %-KI e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]), Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio</p>									

A3.4.3 Wundrezidive

Die entsprechenden Ergebnisse waren nicht verwertbar.

A3.4.4 Schmerz

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

A3.4.5 Amputationen

Ergebnisse zu Amputationen der Index-Extremität

Tabelle 22: Ergebnisse – Amputationen (Frykberg 2020)

Zeitpunkt Datenquelle	Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung		Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung		OR	Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung vs. Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung [95 %-KI]	p-Wert		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N				Patientinnen und Patienten mit Ereignis	
		n	%					n	%
52 Wochen nach Randomisierung									
Publikation & Studienregister eintrag	36	2	5,6	37	3	8,0	0,67 ^a [0,10; 4,25] ^b 0,766 ^c		
IPD ^d		3	8,3 ^a		2	5,4 ^a	– – –		
IPD ^e		3	8,3 ^a		3	8,1 ^a	– – –		
<i>Kursiv: Dargestellt sind Angaben der IPD, sofern diese sich von den Angaben der Publikation unterscheiden. Zur Information, welche konkreten Angaben im IPD-Dokument für einen Abgleich herangezogen wurden, siehe Tabelle 13.</i>									
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung, asymptotisch, 95 %-KI c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]) d. Spaltenbezeichnung „Intra Study Index Amputation“ in IPD-Dokument e. Spaltenbezeichnung „Amplx“ in IPD-Dokument IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio									

A3.4.6 Ergebnisse zu Hospitalisierung

Dieser Endpunkt wurde in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben.

A3.4.7 Ergebnisse zum Gesundheitszustand

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

A3.4.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Tabelle 23: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie (Quelle) Zeitpunkt Instrument	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte Studienende		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung vs. Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Frykberg 2020 (Publikation)										
12 Wochen nach Randomisierung										
CWIS Skala well being improvement ^c										
Intervention	36	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	9,1	13,9	9,20 ^e	[1,97; 16,43] ^e	0,013 ^e
Kontrolle	37					-0,1 ^d	16,9			
								SMD [95 %-KI]: 0,59 [0,12; 1,06] ^e		
CWIS Skala social-life improvement ^c										
Intervention	36	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	7,9	16,9	3,80 ^e	[-3,10; 10,70] ^e	0,276 ^e
Kontrolle	37					4,1	12,4			
CWIS Skala physical symptom improvement ^c										
Intervention	36	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	12,1	23,2	7,50 ^e	[-1,06; 16,06] ^e	0,085 ^e
Kontrolle	37					4,6	11,8			
<i>Auf eine Prüfung des IPD-Dokuments hinsichtlich möglicher Abweichungen gegenüber den Ergebnissen der Publikation wurde verzichtet.</i>										
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. b. vermutlich ITT-LOCF-Auswertung c. Wertebereich 0 bis 100. Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. d. abweichende Angabe im Studienregistereintrag: 0,1 e. eigene Berechnung CWIS: Cardiff Wound Impact Schedule; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz										

A3.4.9 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 24: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse (Frykberg 2020)

Kategorie (Zeitpunkt) Datenquelle	Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung			Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung			Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie + Standardwundbehandlung vs. Scheinbehandlung + Standardwundbehandlung			
	N	n	%	N	n	%	OR	[95 % KI]	p- We	
SUE bis 52 Wochen nach Randomisierung										
Studienregister- eintrag	36	6	16,7	37	7	18,9	0,86 ^a	[0,26; 2,85] ^b	0,854 ^c	
<i>IPD</i>		9	25,0 ^a		8	21,6 ^a		–		
UE bis 52 Wochen nach Randomisierung (ergänzende Darstellung)										
Studienregister- eintrag	36	6	16,7	37	7	18,9		–		
<i>IPD</i>		8	22,2 ^a		8	21,6 ^a		–		
<i>Kursiv: Dargestellt sind Angaben der IPD, sofern diese sich von den Angaben des Studienregistereintrags unterscheiden.</i>										
Zur Information, welche konkreten Angaben im IPD-Dokument für einen Abgleich herangezogen wurden, siehe Tabelle 13.										
a. eigene Berechnung										
b. eigene Berechnung, asymptotisch										
c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63])										
IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis										

A3.4.10 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.4.11 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Keine der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten 9 systematischen Übersichten [33,64-71] bildet die Fragestellung der vorliegenden Bewertung vollumfänglich ab. In den Arbeiten wurden sämtliche Modalitäten der TOT jeweils gemeinsam untersucht, ohne separate Auswertungen der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Bewertung war schon deshalb nicht möglich.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Bewertung mit relevanten Leitlinien ist nicht möglich, da sich die Empfehlungen auf die TOT insgesamt beziehen. So wurden neben der Studie Frykberg 2020, in der ausschließlich die der lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie zuzuordnende HCPO untersucht wurde, auch solche Studien berücksichtigt, in denen die nicht zur gegenständlichen Methode gehörende CDO untersucht wurde:

Laut der Leitlinie zur Wundbehandlung der IWGDF [72] kann der Einsatz der TOT als Zusatztherapie zur Standardversorgung für die Wundheilung bei Menschen mit diabetesbedingten Fußgeschwüren erwogen werden, wenn die Standardversorgung allein versagt hat und Ressourcen zur Unterstützung dieser Maßnahme vorhanden sind.

In der S3-Leitlinie der Lokalthherapie schwerheilender und / oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz [16] finden sich ausschließlich Aussagen zur CDO. Eine separate Empfehlung für die lokal-hyperbare Sauerstofftherapie wird demnach nicht gegeben.

A4.3 Relevante Aspekte für Betroffene

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

Die von den Betroffenen hervorgehobene Bedeutung der Mobilität spiegelt sich im Endpunkt vollständiger Wundverschluss wider, da nach Abheilung eines DFU im Rahmen der Sekundärprävention die Schuh- und Einlagenversorgung gemäß der Risikoklassen indiziert ist, was den Betroffenen wieder eine möglichst uneingeschränkte Mobilität ermöglichen soll [73,74].

A5 Literatur

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

12. Snyder RJ, Hanft JR. Diabetic foot ulcers--effects on QOL, costs, and mortality and the role of standard wound care and advanced-care therapies. *Ostomy Wound Manage* 2009; 55(11): 28-38.
13. Heller G, Gunster C, Schellschmidt H. [How frequent are diabetes-related amputations of the lower limbs in Germany? An analysis on the basis of routine data]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(9): 429-433. <https://doi.org/10.1055/s-2004-820063>.
14. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35(6): 528-531. [https://doi.org/10.1016/s1067-2516\(96\)80125-6](https://doi.org/10.1016/s1067-2516(96)80125-6).
15. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2(2): 64-122. <https://doi.org/10.1177/107110078100200202>.
16. Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. S3 - Leitlinie Lokalthherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz. *Chirurgie (Heidelb)* 2025; 96(3): 252-253. <https://doi.org/10.1007/s00104-024-02226-3>.
17. Wang J, Yang X, Zhou T et al. Microenvironment of diabetic foot ulcers: Implications for healing and therapeutic strategies. *J Res Med Sci* 2025; 30: 19. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_573_24.
18. Hess CL, Howard MA, Attinger CE. A review of mechanical adjuncts in wound healing: hydrotherapy, ultrasound, negative pressure therapy, hyperbaric oxygen, and electrostimulation. *Ann Plast Surg* 2003; 51(2): 210-218. <https://doi.org/10.1097/01.Sap.0000058513.10033.6b>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom; Abschlussbericht [online]. 2016 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/n15-02_abschlussbericht_version1-1_hyperbare-sauerstofftherapie-bei-diabetischem-fusssyndrom.pdf.
20. Frykberg RG. Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(9). <https://doi.org/10.3390/medicina57090917>.
21. Gottrup F, Dissemond J, Baines C et al. Use of Oxygen Therapies in Wound Healing. *J Wound Care* 2017; 26(Sup5): S1-s43. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.Sup5.S1>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus; Potenzialbewertung [online]. 2025. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/e25-01.html>.
23. Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M et al. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen (TWO2) Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers; The TWO2 Study. *Diabetes Care* 2020; 43(3): 616-624. <https://doi.org/10.2337/dc19-0476>.

24. AOTI. Study Protocol; A Multi-national, Multi-center, Prospective, Randomized, Double Blinded, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy of HyperBox Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2) in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers [online]. 2016 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/37/NCT02326337/Prot_SAP_000.pdf.
25. Leslie CA, Sapico FL, Ginunas VJ et al. Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1988; 11(2): 111-115. <https://doi.org/10.2337/diacare.11.2.111>.
26. AOTI. Hyper-Box Homecare System; Benutzerhandbuch [unveröffentlicht]. 2024.
27. Aoti. Evaluation of Topical Wound Oxygen (two2) Therapy [online]. 2014 [Zugriff: 11.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00871312>.
28. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet* 2005; 365(9474): 1827-1829. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66588-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66588-9).
29. Qazvin University of Medical Sciences. Study Of the Effect of Topical Oxygen Therapy on Diabetic Foot Ulcer [online]. 2019 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190708044148N1>.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus; Berichtsplan [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/n25-05_lokal-hyperbare-sauerstofftherapie-bei-dfu_berichtsplan_v1-0.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der Lokal-hyperbaren Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus [unveröffentlicht]. 2025.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
33. Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A et al. Efficacy of Topical Wound Oxygen Therapy in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers; Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Wound Care* 2023; 12(4): 177-186. <https://doi.org/10.1089/wound.2022.0041>.
34. Blackman E, Moore C, Hyatt J et al. Topical wound oxygen therapy in the treatment of severe diabetic foot ulcers: a prospective controlled study. *Ostomy Wound Management* 2010; 56(6): 24–31.
35. Yellin JI. Reduced Hospitalizations and Amputations in Patients with Diabetic Foot Ulcers Treated with Cyclical Pressurized Topical Wound Oxygen Therapy: Real-World Outcomes. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2022. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0118>.

36. AOTI. A Retrospective Study to Evaluate the Outcomes and Cost Effectiveness of Wounds Treated with Topical Wound Oxygen (TWO2) Compared to Wounds Treated Without TWO2: protocol [unveröffentlicht].
37. Lohr J, Boulton A, Hingorani A et al. Retrospective Review of 5318 Patients with Chronic Lower Extremity Wounds Treated with Intermittent Topical Oxygen Therapy [unveröffentlicht].
38. Bergstra SA, Sepriano A, Ramiro S et al. Three handy tips and a practical guide to improve your propensity score models. RMD Open 2019; 5(1): e000953.
<https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-000953>.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Confounderidentifikation in der Indikation schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS); Arbeitspapier [online]. 2025 [Zugriff: 26.06.2025]. URL:
<https://doi.org/10.60584/GA23-02>.
40. VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. Eur J Epidemiol 2019; 34(3): 211-219. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00494-6>.
41. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Jahresbericht 2024, Zertifizierung von Fußbehandlungseinrichtungen DDG (stationär und ambulant) [online]. 2025 [Zugriff: 24.02.2026]. URL:
https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/20250730_Jahresbericht.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe; zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Lokal-hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußulkus [online]. 2025 [Zugriff: 09.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11602/2025-06-18_Einl-Beratungsverfahren_Lokale-HBO-diabetischer-Fu%C3%9Fulkus_TrG.pdf.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL:
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
44. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 02.09.2024]. URL:
https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
45. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.
<https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.

46. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
47. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
48. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
49. Schulz A, Schürmann C, Skipka G et al. *Performing Meta-analyses with Very Few Studies*. In: Evangelou V, Veroniki AA (Ed). *Meta-Research; Methods and Protocols*. New York: Humana; 2022. S. 91-102.
50. Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods* 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.
51. Veroniki AA, Jackson D, Bender R et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10(1): 23-43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1319>.
52. Aoti. Efficacy, Safety and Economic Benefits of Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers (TWO2DFU) [online]. 2025 [Zugriff: 11.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02326337>.
53. AOTI. A Multi-national, Multi-center, Prospective, Randomized, Double Blinded, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy of HyperBox Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2) in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers; Statistical Analysis Plan [unveröffentlicht]. 2015.
54. AOTI. A Multi-national, Multi-center, Prospective, Randomized, Double Blinded, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2) in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers; (PROTOCOL TWO2); Study Procedure Manual [unveröffentlicht]. 2015.
55. AOTI. IPD-Dokument zur Studie Frykberg 2020 [unveröffentlicht].
56. AOTI. A Multi-national, Multi-center, Prospective, Randomized, Double Blinded, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy of HyperBox Cyclical Topical Wound Oxygen Therapy (TWO2) in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers; (PROTOCOL TWO2); Case Report Forms [unveröffentlicht]. 2015.
57. AOTI. NCT02326337; Record of Protocol Development and Amendments [unveröffentlicht].

58. AOTI. Evaluation of Topical Wound Oxygen (two2) Therapy [unveröffentlicht]. 2008.
59. AOTI. Clinical Trial; Evaluation of Topical Wound Oxygen (two2) Therapy; A Randomized, Double-blinded, Parallel Group, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial of Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Diabetic Lower Extremity Ulcers; Study Manual [unveröffentlicht]. 2007.
60. AOTI. Clinical Trial; Evaluation of Topical Wound Oxygen (two2) Therapy; A Randomized, Double-blinded, Parallel Group, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial of Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Diabetic Lower Extremity Ulcers; Study Manual [unveröffentlicht]. 2008.
61. AOTI. Clinical Trial; Proportion of Closure of Diabetic Lower Extremity Ulcers; A Randomized, Double-blinded, Parallel Group, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial of Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Diabetic Lower Extremity Ulcers; Investigator's Manual [unveröffentlicht]. 2008.
62. AOTI. Evaluation of Topical Wound Oxygen (two2) Therapy; Subject Contact Information Form [unveröffentlicht]. 2007.
63. Andrés AM, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computational Statistics & Data Analysis* 1994; 17(5): 555-574.
64. Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: A systematic review. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2024; 40(3): e3786. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3786>.
65. Monami M, Scatena A, Ragghianti B et al. Effectiveness of most common adjuvant wound treatments (skin substitutes, negative pressure wound therapy, hyperbaric oxygen therapy, platelet-rich plasma/fibrin, and growth factors) for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers: a meta-analysis of randomized controlled trials for the development of the Italian Guidelines for the Treatment of Diabetic Foot Syndrome. *Acta Diabetol* 2024. <https://doi.org/10.1007/s00592-024-02426-7>.
66. Nataraj M, Maiya AG, Karkada G et al. Application of topical oxygen therapy in healing dynamics of diabetic foot ulcers-A systematic review. *Rev Diabet Stud* 2019; 15(1): 74-82. <https://doi.org/10.1900/rds.2019.15.74>.
67. Putri IL, Alyssa A, Aisyah IF et al. The efficacy of topical oxygen therapy for wound healing: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Int Wound J* 2024; 21(7): e14960. <https://doi.org/10.1111/iwj.14960>.
68. Sethi A, Khambhayta Y, Vas P. Topical oxygen therapy for healing diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Health Sciences Review* 2022; 3: 100028. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100028>.

69. Sun XK, Li R, Yang XL et al. Efficacy and safety of topical oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis. *Int Wound J* 2022; 19(8): 2200-2209. <https://doi.org/10.1111/iwj.13830>.
70. Thanigaimani S, Singh T, Golledge J. Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2021; 38(8): e14585. <https://doi.org/10.1111/dme.14585>.
71. Yang J, Ning P, Huang J et al. Comparative efficacy of gas therapy for diabetic foot ulcers using network meta-analysis. *PeerJ* 2025; 13: e19571. <https://doi.org/10.7717/peerj.19571>.
72. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J et al. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease; Deutsche Übersetzung in Auftrag und Verantwortung der AG-Fuß in der DDG [online]. 2023 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2025/09/20241107_Leitlinie_IWGDF_2023.pdf.
73. Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40(3): e3651. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3651>.
74. Morbach S, Eckhard M, Koller A et al. Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2023; 18(S 02): S381-S392. <https://doi.org/10.1055/a-2076-0273>.
75. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
76. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

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

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

Nicht E1

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

Nicht E2

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

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

Nicht E3

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

Nicht E5

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

A7 Suchstrategien

A7.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

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

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [75] – High specificity strategy (adaptiert)

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

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

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

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

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

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

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [76] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)

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

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2025 July 23

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [75] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

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

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

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

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

A7.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

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

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

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

3. Clinical Trials Information System

Anbieter: European Medicines Agency

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

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

4. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

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

A7.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Zulassungsbehörden

FDA

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

Suchbegriffe
AOTI
Hyper Box
topical oxygen