

IQWiG-Berichte – Nr. 382

Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom

Abschlussbericht

Auftrag: N15-02
Version: 1.1
Stand: 20.04.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.02.2015

Interne Auftragsnummer:

N15-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 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 Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Ernst-Adolf Chantelau, Bremen
- Christine Schmucker, Cochrane Deutschland, Universität Freiburg

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für Ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Christoph Mosch
- Marco Knelangen
- Stefan Sauerland
- Christoph Schürmann

Schlagwörter: Hyperbare Oxygenierung, Diabetischer Fuß, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Hyperbaric Oxygenation, Diabetic Foot, Benefit Assessment, Systematic Review

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Kernaussage

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) im Vergleich mit jeglicher anderer Behandlungsoption

jeweils bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (DFS) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich für den Endpunkt **Wundverschluss** ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der zusätzlichen HBO bei DFS im Vergleich zu einer alleinigen Standardwundversorgung.

Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte **Mortalität, Amputation (Minor- und Majoramputation), unerwünschte Wirkungen der Therapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität** und **Krankenhausaufenthaltsdauer** ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO bei DFS im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

Für die Endpunkte **Schmerz, kardiovaskuläre Morbidität** und **Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit** konnte keine Aussage über einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO bei DFS im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen abgeleitet werden, da hierfür keine Daten verfügbar waren.

Eine nach Subgruppen oder Indikationen differenzierte Nutzaussage war mangels ausreichender Daten nicht möglich.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	6
4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten	9
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene	10
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	12
4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität.....	13
4.5.2 Ergebnisse zur Morbidität.....	14
4.5.2.1 Ergebnisse zum Wundverschluss.....	14
4.5.2.2 Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation).....	14
4.5.2.2.1 Ergebnisse zur Majoramputation.....	14
4.5.2.2.2 Ergebnisse zur Minoramputation.....	15
4.5.3 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	16
4.5.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	16
4.5.5 Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer.....	17
4.5.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	17
4.6 Studien unklarer Relevanz	17
4.7 Landkarte der Beleglage	18
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	19
6 Fazit	22
Details des Berichts	23
A1 Projektverlauf	23
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	23
A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	23
A2 Details der Methoden	25

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan	25
A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	25
A2.1.1.1 Population	25
A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	25
A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	25
A2.1.1.4 Studientypen	25
A2.1.1.5 Studiendauer	26
A2.1.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	26
A2.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	26
A2.1.2 Informationsbeschaffung	27
A2.1.2.1 Bibliografische Recherche	27
A2.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	27
A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten.....	27
A2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	27
A2.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	27
A2.1.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	27
A2.1.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	28
A2.1.2.2.6 Information aus Anhörungen	28
A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien	28
A2.1.3 Informationsbewertung.....	29
A2.1.4 Informationssynthese und -analyse	30
A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
A2.1.4.2 Meta-Analysen.....	30
A2.1.4.3 Sensitivitätsanalysen	31
A2.1.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	31
A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik	32
A3 Details der Ergebnisse	33
A3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	33
A3.1.1 Bibliografische Recherche.....	33
A3.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	34
A3.1.2.1 Systematische Übersichten	34
A3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister.....	35
A3.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	36

A3.1.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	36
A3.1.2.5	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	37
A3.1.2.6	Informationen aus der Anhörung	40
A3.1.2.7	Zusätzlich identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente... ..	40
A3.1.3	Resultierender Studienpool	41
A3.1.4	Studien unklarer Relevanz.....	41
A3.1.5	Studiendesign und Studienpopulationen	42
A3.1.6	Charakterisierung der Interventionen	56
A3.1.7	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	59
A3.2	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	60
A3.2.1	Mortalität	60
A3.2.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Mortalität	60
A3.2.1.2	Ergebnisse zur Mortalität.....	61
A3.2.2	Morbidität	61
A3.2.2.1	Wundverschluss	61
A3.2.2.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Wundverschluss.....	61
A3.2.2.1.2	Ergebnisse zum Wundverschluss	63
A3.2.2.2	Amputation (Minor- und Majoramputation).....	66
A3.2.2.2.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation).....	66
A3.2.2.2.2	Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation)	68
A3.2.2.3	Schmerz.....	71
A3.2.2.4	Kardiovaskuläre Morbidität	71
A3.2.3	Unerwünschte Wirkungen der Therapie.....	71
A3.2.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie	71
A3.2.3.2	Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	73
A3.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	77
A3.2.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	77
A3.2.4.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	78
A3.2.5	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit.....	80
A3.2.6	Krankenhausaufenthaltsdauer.....	80
A3.2.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer....	80
A3.2.6.2	Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer	81
A4	Kommentar	83
A4.1	Einordnung der Ergebnisse gegenüber anderen systematischen Übersichten..	83

A4.2 Einordnung der Ergebnisse gegenüber nationalen und internationalen Leitlinien	84
A4.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	85
A4.3.1 Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungszeitpunkte	85
A4.3.2 Relevanter Studienpool	86
A4.3.2.1 Berücksichtigung der Studie Khandelwal 2013.....	86
A4.3.2.2 Identifikation potenzieller Ursachen der extremen Ergebnisse bei Duzgun 2008.....	86
A4.3.2.3 Weitere einzuschließende Literatur	87
A4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials	87
A4.3.4 Methodik zur Ableitung der Beleglage	87
A4.3.5 Subgruppen, Effektmodifikatoren und Sensitivitätsanalysen.....	88
A4.3.5.1 Darstellung der DFS-Schweregrade anhand der Wagner-Armstrong-Klassifikation	88
A4.3.5.2 Analyse von Effektmodifikatoren.....	88
A4.3.5.3 Bewertung der Therapieeffekte der Sham-Kontrolle.....	89
A5 Literatur	90
A6 Studienlisten	96
A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien.....	96
A6.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten.....	98
A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen.....	99
A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen	103
A7 Suchstrategien	104
A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	104
A7.2 Suche in Studienregistern.....	107
A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	108
A8.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen ..	108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit.....	10
Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte	13
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	18
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	26
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien.....	35
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz ^a	36
Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen	38
Tabelle 8: Zusätzlich identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente	41
Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung.....	41
Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.....	45
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	49
Tabelle 12: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien	54
Tabelle 13: Anzahl und Intensität der HBO-Sitzungen	56
Tabelle 14: Charakterisierung der Standardwundversorgung.....	57
Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	59
Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Mortalität.....	60
Tabelle 17: Ergebnisse zur Mortalität	61
Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Wundverschluss	62
Tabelle 19: Ergebnisse zum Wundverschluss.....	63
Tabelle 20: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Amputation (Minor- und Majoramputation)	67
Tabelle 21: Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation)	68
Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen der Therapie.....	72
Tabelle 23: Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	73
Tabelle 24: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität	77
Tabelle 25: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	78
Tabelle 26: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Krankenhausaufenthaltsdauer	80
Tabelle 27: Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer.....	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und des Literaturscreenings	34
Abbildung 2: Morbidität – Wundverschluss	65
Abbildung 3: Morbidität – Wundverschluss (Sensitivitätsanalyse ohne Duzgun 2008)	66
Abbildung 4: Morbidität – Majoramputation	70
Abbildung 5: Morbidität – Minoramputation	70
Abbildung 6: Unerwünschte Wirkungen der Therapie – Barotrauma der Ohren	75
Abbildung 7: Unerwünschte Wirkungen der Therapie – Hypoglykämie	76
Abbildung 8: Unerwünschte Wirkungen der Therapie – fehlender Druckausgleich der Ohren	76
Abbildung 9: Krankenhausaufenthaltsdauer – bei einer für Doctor 1992 angenommenen Standardabweichung von 10 Tagen	81
Abbildung 10: Krankenhausaufenthaltsdauer – bei einer von Faglia 1996 für Doctor 1992 übernommenen Standardabweichung	82

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATA	absolute technische Atmosphäre
DFS	diabetisches Fußsyndrom
EMA	European Medicines Agency
EUSOL	Edinburgh University Solution of Lime
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HBO	hyperbare Sauerstofftherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form 36
TcPO ₂	transkutaner Sauerstoffpartialdruck

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.02.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) bei diabetischem Fußsyndrom beauftragt.

Das diabetische Fußsyndrom (DFS) ist eine Folgeerkrankung bei diabetischer Neuropathie und / oder Angiopathie und zeichnet sich durch eine Wunde des Fußes, d. h. unterhalb oder auf Höhe des Knöchels, aus [1,2]. Das DFS kann bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 auftreten. Die Wunden können mit Nekrosen oder Infektionen vergesellschaftet sein [2,3]. Das DFS schränkt Betroffene deutlich ein, beispielsweise in ihrer Mobilität, und vermindert die Lebensqualität erheblich [2,4,5]. Zu den schwerwiegendsten Folgen des DFS zählen Amputationen, beispielsweise im Vorfußbereich (Minoramputation) oder in Höhe des Unterschenkels (Majoramputation) [6].

Die Prävalenz des DFS bei Patienten mit Diabetes mellitus liegt in Deutschland bei ungefähr 3 % [7,8]. Im Laufe ihrer Diabeteserkrankung entwickeln 6,5 % der Männer und 7,4 % der Frauen ein DFS [9]. Eine deutsche Studie hat herausgefunden, dass bei ungefähr 70 % der Amputationen der unteren Extremitäten eine diabetische Vorerkrankung bestand [10].

Als wichtigster Risikofaktor, der zur Entstehung des DFS beiträgt, gilt die periphere diabetische Neuropathie [11,12], bei der durch die geschädigten Nerven beim Patienten die Wahrnehmung beeinflusst wird. Kleinere Traumata wie Druckstellen bei ungeeignetem Schuhwerk, Fehlbelastung oder offene Wunden werden häufig gar nicht bemerkt [11]. Dies erschwert eine frühzeitige Behandlung und fördert die Entstehung eines Fußulkus. Darüber hinaus können eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und die damit einhergehende Ischämie oder eine Mischform aus pAVK und Neuropathie die Entstehung eines DFS begünstigen [11,12]. Je nach Ausmaß der neuropathischen Schädigungen kann die Schmerzsymptomatik variieren oder sogar ganz fehlen [11,13,14]. Zur Klassifikation des DFS wird 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 [15,16].

Besteht eine Wunde, verheilt diese bei Diabetikern ohnehin schwer [17]. Ist darüber hinaus noch eine weitere Begleiterkrankung vorhanden, kann der Wundheilungsprozess nochmals verlangsamt sein [2]. Je nach Lokalisation, Größe und Tiefe der Wunde wird nach Diagnostik eine Standardtherapie durchgeführt. Sie besteht aus medikamentöser Behandlung, Wunddebridement, Verbänden, Druckentlastung („Off-loading“) und chirurgischen Maßnahmen [2,18]. Bei Gefäßverengungen oder -verschlüssen wird häufig eine Revaskularisation vor einem Wunddebridement durchgeführt. Die HBO wird als ergänzende Behandlungsoption empfohlen, wenn alle revaskularisierenden Maßnahmen ausgeschöpft sind und eine Amputation droht [19,20]. Vor allem für Patienten mit einem verminderten Sauerstoffgehalt im Gewebe wird eine HBO als vorteilhaft angesehen [21,22].

Die HBO besteht aus dem Atmen reinen Sauerstoffs (oder eines Luftgemisches mit einem Sauerstoffanteil über 21 %, üblicherweise jedoch 100 %) bei einem Druck, der über dem normalen atmosphärischen Druck liegt. In der praktischen Anwendung sind absolute Drücke von 2 bis 3 Bar (2 bis 3 Atmosphären absolut [ATA]) üblich. Der Patient befindet sich bei der hyperbaren Sauerstofftherapie in einer Druckkammer. Eine Therapiesitzung dauert gewöhnlich 45 bis 120 Minuten und wird täglich über einen Zeitraum von mehreren Wochen durchgeführt [22]. Abzugrenzen von der HBO, bei der die Sauerstoffaufnahme primär über die Lunge erfolgt, sind lokale Sauerstoffapplikationen, bei denen lediglich das betroffene Bein in einer Druckkammer platziert wird [23].

Das Atmen des Sauerstoffgemisches bei erhöhtem Umgebungsdruck soll einer Sauerstoffunterversorgung im Gewebe (Hypoxie) entgegenwirken [20]. Ein Großteil des Sauerstoffs im Blut ist an Hämoglobin gebunden, die Sättigung beträgt unter normalen Druckverhältnissen im arteriellen Blut 97 %. Ein geringer Teil des Sauerstoffs ist im Blutplasma gelöst. Diese gelöste Sauerstoffmenge kann durch die Erhöhung des Umgebungsdrucks (wie bei der hyperbaren Sauerstofftherapie) und die damit einhergehende Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks gesteigert werden. Auch Gewebestrukturen können so mit ausreichend Sauerstoff versorgt werden, die bei einer normalen oder eingeschränkten Sauerstoffspannung nicht erreicht werden. Durch die Anhebung des Sauerstoffpartialdrucks in den Körpergeweben soll die Sauerstoffversorgung maximiert werden und dadurch die Funktionsfähigkeit des Gewebes verbessert werden, um die Wundheilung anzuregen [24,25].

Zu den Nebenwirkungen der hyperbaren Sauerstofftherapie zählen beispielsweise Barotraumen und Rupturen des Trommelfells, Reizungen der Atemwege und temporäre Sehstörungen [26]. Insgesamt jedoch liegt die Rate der Nebenwirkungen heute bei unter 2 %, und die Therapie mit hyperbarem Sauerstoff gilt somit als sicher [27].

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie im Vergleich mit jeglicher anderen Behandlungsoption

jeweils bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patienten mit diagnostiziertem diabetischem Fußsyndrom. Die Prüflintervention bildete die hyperbare Sauerstofftherapie. Bezüglich der Vergleichsintervention war keine Einschränkung gegeben.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität, insbesondere
 - Wundverschluss,
 - Amputation (Minor- und Majoramputation),
 - Schmerz,
 - kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle),
- unerwünschte Wirkungen der Therapie,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens),
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit,
- Krankenhausaufenthaltsdauer.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

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

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database. Die letzte Suche fand am 18.12.2015 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden und vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum Vorbericht zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet. Zudem wurden die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Recherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern, durch den G-BA übermittelten Unterlagen und potenziell relevanter Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Um den Nutzen der zusätzlichen HBO im Hinblick auf einen Wundverschluss mit vollständiger Re-Epithelisierung und ohne möglichen Einfluss einer Begleittherapie beurteilen zu können, blieben Effekte durch plastisch-chirurgische Wundverschlüsse (beispielsweise nach einer Wundnaht, einer Hauttransplantation oder einer Lappenplastik) unberücksichtigt.

Waren darüber hinaus in einer Studie mehrere Auswertungszeitpunkte angegeben, so flossen primär die Ergebnisse nach 3 bis 9 Monaten in die jeweilige Meta-Analyse und die Schlussfolgerung ein. Dies sollte gewährleisten, dass die studienübergreifende Auswertung diejenigen Zeitabschnitte umfasst, in denen erwartet wird, dass sich therapiebedingte Unterschiede zeigen, sofern diese vorhanden sind.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken fand am 18.12.2015 statt und ergab nach Ausschluss von Duplikaten eine Gesamtzahl von 320 zu screenenden Treffern. 251 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Recherche verblieben damit 69 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 47 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Bei 11 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichtsarbeiten, die im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden. Insgesamt 11 Publikationen zu 9 Studien erfüllten daher nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurde im Januar 2016 die Vollpublikation (Fedorko 2016 [28]) zu einer bekannten relevanten Studie identifiziert, für die bislang nur die Designpublikation [29] sowie ein Studienregistereintrag [30] ohne Ergebnispublikation vorlagen. Informationen aus Autorenanfragen flossen in die Bewertung ein. Durch die Suche in Studienregistern wurden 1 abgeschlossene und 1 abgebrochene Studie ohne bisherige Ergebnispublikation sowie 2 laufende Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung wurden insgesamt 9 randomisierte kontrollierte Studien aus 12 Publikationen und 2 Registereinträgen (Abidia 2003 [31], Doctor 1992 [32], Duzgun 2008 [33], Faglia 1996 [34], Fedorko 2016 [28-30], Kessler 2003 [35], Khandelwal 2013 [36], Löndahl 2010 [37-40] und Ma 2013 [41]) als relevant identifiziert. Die HBO erfolgte in allen Studien in der Interventionsgruppe als zusätzliche Maßnahme zu einer Standardwundversorgung, die Kontrollgruppe erhielt in allen Studien die jeweilige Standardwundversorgung. Die Studiencharakteristika sind im Folgenden für jede Studie einzeln dargestellt.

In der Studie **Abidia 2003** wurden 18 diabetische Patienten mit einem im Median seit 6 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 9 (Kontrollgruppe) Monaten bestehenden ischämischen Fußulkus Wagner-Grad I und II und vorliegender Neuropathie randomisiert. Die ambulante Durchführung der Studie erfolgte zwischen April 1999 und April 2001 in England. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 72 (Interventionsgruppe) und 70 (Kontrollgruppe) Jahren und die Tiefe der Ulzera betrug im Mittel 2,3 mm in der HBO- und 1,6 mm in der Kontrollgruppe. Die Interventionsgruppe absolvierte insgesamt 30 HBO-Sitzungen (à 90 Minuten bei 2,4 ATA) über 6 Wochen. Die Kontrollgruppe erhielt dabei ebenfalls eine zusätzliche Überdrucktherapie, jedoch mit normaler Raumluft (Sham-Behandlung). 2 Studienabbrecher wurden nicht in die finale Analyse einbezogen, sodass die Auswertung nach 6 Wochen sowie nach 6 und 12 Monaten nur für 16 Patienten vorlag.

Die Studie **Doctor 1992** wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren in Indien durchgeführt und war 1992 der erste publizierte RCT zur HBO bei DFS. Insgesamt wurden 30 stationär aufgenommene diabetische Patienten mit einer chronischen Fußläsion und einem Durchschnittsalter von 56 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 60 (Kontrollgruppe) Jahren eingeschlossen und bis zum Ende ihres Krankenhausaufenthaltes nachbeobachtet. Eine exakte Angabe des Auswertungszeitpunktes fand sich hierbei nicht. Etwa 20 % der Studienteilnehmer wiesen eine Neuropathie beziehungsweise einen nicht tastbaren distalen Puls auf. Mit 4 Sitzungen über jeweils 45 Minuten (bei 3 ATA) innerhalb von 2 Wochen wurde eine deutlich kürzere Behandlungsdauer als in den anderen Studien gewählt. Aufgrund fehlender Angaben bleibt jedoch unklar, welche Ulkus-Schweregrade eingeschlossen wurden, wie viele Patienten die jeweiligen Behandlungsgruppen beinhalteten und nach welcher Nachbeobachtungsdauer der endgültige Wundstatus für die Analyse erhoben wurde.

Bei **Duzgun 2008** wiesen alle zwischen Januar 2002 und Ende 2003 in der Türkei rekrutierten 100 diabetischen Studienteilnehmer eine infizierte diabetische Fußläsion Wagner-Grad II bis IV auf, die trotz adäquater Wundbehandlung seit mindestens 4 Wochen nicht abgeheilt war. Der Anteil an Patienten mit Neuropathie und / oder Angiopathie wird nicht berichtet. Die stationär aufgenommenen Patienten im Alter von durchschnittlich 58 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 63 (Kontrollgruppe) Jahren wurden zu gleichen Teilen der HBO- (30 bis 45 Behandlungen à 90 Minuten bei 2 bis 3 ATA über 20 bis 30 Tage) und der Kontrollgruppe ohne zusätzliche hyperbare Therapie zugeordnet. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer lag mit gruppenübergreifend 92 Wochen deutlich höher als in den anderen Studien. Neben den selbstständig abgeheilten Ulzera berichtet Duzgun 2008 auch die Anzahl an plastisch-chirurgischen Wundverschlüssen. Diese wurden für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht betrachtet.

Faglia 1996 randomisierte in einem Einschlusszeitraum von August 1993 bis August 1995 (Italien) 70 stationär aufgenommene Patienten mit einem mittleren Alter von 62 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 66 (Kontrollgruppe) Jahren mit diabetischen Ulzera Wagner-Grad II bis IV und nahm davon 68 Patienten in die Analyse auf. Nahezu alle Studienteilnehmer litten unter einer Neuropathie, und der mittlere Knöchel-Arm-Index lag bei rund 0,65, was auf eine mittelschwere pAVK hinweist. Die Kontrollgruppe erhielt eine Standardwundversorgung, die Interventionsgruppe absolvierte zusätzlich durchschnittlich 38 HBO-Sitzungen à 90 Minuten bei 2,2 bis 2,5 ATA. Zudem erhielten jeweils 13 Patienten beider Gruppen begleitend zur Therapie gemäß Protokoll eine periphere vaskuläre Behandlung (perkutane transluminale Angioplastie oder Bypassoperation). Eine unklare Nachbeobachtungsdauer und nicht eindeutig definierte Auswertungszeitpunkte erschwerten die Interpretation der Ergebnisse.

Für **Fedorko 2016** wurden in Kanada zwischen September 2009 und Mai 2012 insgesamt 107 diabetische Patienten mit chronischem Beinulkus Wagner-Grad II bis IV randomisiert, von denen jeweils 2 Patienten je Behandlungsgruppe in der finalen Analyse nach 12 Wochen nicht berücksichtigt wurden. Patienten, bei denen Revaskularisationen indiziert oder innerhalb der

vorangegangenen 3 Monate durchgeführt worden waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Der Anteil von Patienten mit Neuropathie und / oder Angiopathie wird nicht berichtet. Beide Behandlungsgruppen erhielten eine Standardwundversorgung und das mittlere Alter der Patienten lag bei 61 (HBO-Gruppe) beziehungsweise 62 (Sham-Gruppe) Jahren. Während die Patienten der HBO-Gruppe 30 ergänzende ambulante Überdruckbehandlungen mit 100 % Sauerstoff (über jeweils 90 Minuten über 6 Wochen) bei etwa 2,49 ATA erhalten sollten, lag der Überdruck für die Patienten der Kontrollgruppe mit hyperbarer Atemluft (mit einem Sauerstoffanteil von 27 %) bei identischer Behandlungsfrequenz und -dauer nur bei etwa 1,27 ATA.

In der französischen Studie **Kessler 2003** wurden im gesamten Kalenderjahr 1999 ausschließlich diabetische Patienten mit nicht ischämischen Ulzera Wagner-Grad I bis III und ohne lokale Infektion betrachtet, die seit mindestens 3 Monaten bestanden und eine Wundtiefe von weniger als 2 mm besaßen. Die 28 randomisierten Studienteilnehmer waren im Mittel 60 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 68 (Kontrollgruppe) Jahre alt und wiesen alle eine sensomotorische Neuropathie auf. Ein Patient der Interventionsgruppe brach die Studie mit Otitis nach Barotrauma vor Abschluss der 20 stationär durchgeführten HBO-Behandlungen (à 90 Minuten bei 2,5 ATA über 2 Wochen) ab und blieb in der Analyse nach 30 Tagen unberücksichtigt.

Die dreiarmige Studie **Khandelwal 2013** wurde im Zeitraum von Dezember 2007 bis März 2009 in Indien durchgeführt. Es wurden 60 diabetische Patienten mit einem Durchschnittsalter von nur etwa 43 bis 45 Jahren und ohne bestehende Durchblutungsstörungen der proximal zum Ulkus gelegenen Arterien eingeschlossen. Angaben zum Vorliegen oder Schweregrad einer Neuropathie fanden sich in der Publikation nicht. Die Studienteilnehmer litten seit mindestens 8 Wochen an diabetischen Ulzera Wagner-Grad III bis IV und wurden entweder mit bis zu 30 HBO-Sitzungen à 60 Minuten bei 2,5 ATA und einer Wundversorgung ohne Antiseptika oder alleinig mit antiseptischen Fußbädern mit EUSOL (Edinburgh University Solution of Lime) sowie einer Wasserstoff-Peroxid- und Povidon-Iod-Applikation behandelt. Der dritte Behandlungsarm mit thrombozytären Wachstumsfaktoren als Wundgel wurde im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt, da diese Form der Behandlung in Deutschland nicht als medizinischer Standard gilt. Die Durchführung der Studie erfolgte entweder stationär oder ambulant und die Auswertung erfolgte nach Abschluss der Therapie nach 10 Wochen oder bei vorzeitigem Wundverschluss.

In der Studie **Löndahl 2010** wurden 94 diabetische Patienten mit einem medianen Alter von 69 (Interventionsgruppe) und 68 (Kontrollgruppe) Jahren und mit einem im Median 9 beziehungsweise 10 Monate bestehenden Fußulkus Wagner-Grad I bis V randomisiert. Bei Studieneinschluss wurde geprüft, ob eine adäquate distale Perfusion gewährleistet oder eine vorliegende periphere Angiopathie nicht rekonstruierbar ist. Der mediane Zehenblutdruck lag bei 50 (Interventionsgruppe) beziehungsweise 55 (Kontrollgruppe) mmHg, Angaben zum Vorliegen einer Neuropathie finden sich nicht. Die ambulante Durchführung der Studie erfolgte zwischen Juni 2002 und Juni 2009 in Schweden. Beide Gruppen erhielten über 8 bis

maximal 10 Wochen (bis zu) 40 Behandlungen einer Überdrucktherapie mit 2,5 ATA (à 85 Minuten) – die Interventionsgruppe mit reinem Sauerstoff, die Kontrollgruppe anstelle dessen mit normaler Raumluft (Sham-Behandlung). 4 im Studienverlauf verstorbene Patienten wurden nicht in die Analyse einbezogen, sodass die Auswertung zu Wundverschluss und Amputation nach 12 Monaten nur für 90 Patienten vorliegt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität am Ende der Studie wurde lediglich für die 71 Patienten, die im Studienverlauf mindestens 35 HBO-Sitzungen absolviert hatten, erhoben. Eine im Studienprotokoll geplante Auswertung nach 24 Monaten wurde bisher nicht berichtet.

Die chinesische Studie **Ma 2013** betrachtete von Januar 2010 bis Januar 2012 insgesamt 36 diabetische Patienten im Alter von rund 60 Jahren mit einem im Mittel seit etwa 11 Monaten in der Interventionsgruppe und seit etwa 14 Monaten in der Kontrollgruppe bestehenden nicht ischämischen Fußulkus Wagner-Grad I bis III. Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Patienten wurden unmittelbar nach Abschluss der 20 stationären HBO-Behandlungen (à 90 Minuten bei 2,5 ATA) der Interventionsgruppe nach 2 Wochen ausgewertet. Die Kontrollgruppe erhielt in diesen 2 Wochen lediglich eine Standardwundversorgung. Der jeweilige Patientenanteil mit Neuropathie und / oder Angiopathie ist nicht berichtet.

4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten

Für den vorliegenden Bericht konnten Daten aus insgesamt 9 eingeschlossenen Studien für die Endpunkte Mortalität, Morbidität, unerwünschte Wirkungen der Therapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankenhausaufenthaltsdauer extrahiert werden. Unter dem Endpunkt Morbidität werden die identifizierten Ereignisse zum Wundverschluss sowie zur Minor- und Majoramputation dargestellt.

Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Schmerz, kardiovaskuläre Morbidität und Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit wurden nicht identifiziert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit

Studie	Endpunkte								
	Mortalität	Wundverschluss	Amputation (Minor- und Majoramputation)	Schmerz	Kardiovaskuläre Morbidität	Unerwünschte Wirkungen der Therapie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	Krankenhausaufenthaltsdauer
Abidia 2003	–	●	●	–	–	● ^a	○ ^c	–	–
Doctor 1992	–	–	●	–	–	○	–	–	●
Duzgun 2008	–	●	●	–	–	–	–	–	–
Faglia 1996	–	–	●	–	–	● ^a	–	–	●
Fedorko 2016	–	●	●	–	–	● ^{a, b}	–	–	–
Kessler 2003	–	●	–	–	–	● ^a	–	–	– ^d
Khandelwal 2013	–	● ^e	– ^f	–	–	–	–	–	–
Löndahl 2010	○	●	●	–	–	● ^{a, b}	○ ^c	–	–
Ma 2013	○ ^g	●	● ^g	–	–	● ^a	–	–	– ^d

–: Keine Daten vorhanden oder verwendbar; ○: Daten vorhanden und verwendbar; ●: Daten in Meta-Analyse berücksichtigt

a: Die Meta-Analyse wurde für das Barotrauma der Ohren als unerwünschte Wirkung durchgeführt.

b: Weitere Meta-Analysen wurden für das Auftreten von Hypoglykämien und eines fehlenden Druckausgleichs der Ohren als unerwünschte Wirkung durchgeführt.

c: Aufgrund der fehlenden numerischen Angaben wurden die Ergebnisse nicht metaanalytisch zusammengefasst.

d: Nach Abschluss der zweiwöchigen HBO-Behandlungsdauer wurden die Patienten unabhängig vom jeweiligen Wund- und Gesundheitsstatus aus dem Krankenhaus entlassen. Daher können diese Angaben für den Endpunkt Krankenhausaufenthaltsdauer nicht verwendet werden.

e: In dieser Studie wurde neben dem Wundverschluss auch die Dauer bis zum Wundverschluss betrachtet. Die Daten zur Dauer bis zum Wundverschluss bezogen sich allein auf die Patienten, die einen erfolgreichen Wundverschluss erzielt hatten, sodass diese Daten aufgrund des Nichtberücksichtigungsanteils von mehr als 30 % nicht in die Auswertung einfließen konnten.

f: Der Endpunkt wird ausschließlich im Titel und Hintergrundteil der Publikation, nicht aber im Methoden- oder Ergebnisteil genannt. Es sind keine Ergebnisdaten vorhanden.

g: Die Endpunkte Mortalität und Amputation werden lediglich als unerwünschtes Ereignis berichtet.

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Auf Studienebene wurden nur die Studien Fedorko 2016 und Löndahl 2010 mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Dies waren auch die beiden einzigen Studien, für die ein Registereintrag und ein publiziertes Studienprotokoll verfügbar waren. Alle anderen 7 Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Bei ihnen blieb zumeist unklar, ob eine verdeckte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen (Allocation Concealment) gewährleistet war und ob die Patienten und behandelnden Personen verblindet waren. Dies erhöht das Risiko einer selektiven Zuteilung zu den Gruppen und einer möglichen

Ungleichbehandlung insbesondere in der Standardwundversorgung der beiden Studienarme. Zudem blieb für diese Studien aufgrund der fehlenden Studienprotokolle und / oder Studienregistereinträge eine ergebnisunabhängige und vollständige Berichterstattung unklar.

Nur für 2 (Fedorko 2016 und Löndahl 2010) der 9 Studien wird die Erzeugung der Randomisierungssequenz im Detail dargestellt, während in den übrigen zumeist lediglich auf eine Randomisierungstabelle verwiesen wird. Für welchen Personenkreis diese Tabelle zugänglich war und inwieweit hierdurch die Gruppenzuteilung der rekrutierten Patienten vorhersehbar war, wird nicht dargelegt und konnte nur für die Studie Faglia 1996 mittels einer Autorenanfrage geklärt werden. Eine verdeckte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen anhand von versiegelten Umschlägen wird nur in den Studien Abidia 2003, Fedorko 2016 und Löndahl 2010 berichtet. Ob diese Umschläge durchnummeriert und blickdicht waren, blieb für 2 dieser Studien (Abidia 2003 und Löndahl 2010) trotz Autorenanfragen unklar. Zudem wurde nur in diesen 3 Studien als Ergänzung zu der Standardwundbehandlung eine Scheintherapie mit hyperbarer Raumluft durchgeführt, um die beteiligten Patienten und die behandelnden Personen hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit zu verblinden.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Mortalität, Wundverschluss, Amputation (Minor- und Majoramputation) und zu unerwünschten Wirkungen der Therapie wurde ebenfalls nur für Fedorko 2016 (nur Wundverschluss und Amputation) und Löndahl 2010 als niedrig bewertet. Bei den übrigen 7 Studien führten (neben dem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene) die zumeist fehlende Verblindung der auswertenden Personen und das damit einhergehende Risiko einer verzerrten Erfassung der Ergebnisse (Detection Bias), eine unklare Anzahl an ausgewerteten Personen und / oder fehlende Angaben zur Nachbeobachtungsdauer und zu den Auswertungszeitpunkten der Behandlungsgruppen zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden beide Studien, die diesen Endpunkt berichten (Abidia 2003 und Löndahl 2010), mit einem hohen Verzerrungspotenzial eingestuft. Abidia 2003 berichtet die Ergebnisse nur im Fließtext ohne Angabe der numerischen Skalenwerte. Auch Auswertungszeitpunkte und Ergebnisse für die beiden Studienabbrecher fehlen in dieser Beschreibung. Zudem wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als hoch eingestuft. Löndahl 2010 hingegen wertete für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lediglich 71 Patienten mit mindestens 36 HBO-Sitzungen und somit nur etwa 76 % der Gesamtpopulation aus. Zudem beschränkt sich die Studie auf eine grafische Darstellung der Ergebnisse ohne berichtete Effekte, was eigene Berechnungen notwendig macht und somit die Beurteilung möglicher Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erschwert.

Die beiden Studien, die Angaben zur Krankenhausaufenthaltsdauer machen (Doctor 1992 und Faglia 1996), wiesen aufgrund fehlender Angaben zur Verblindung der auswertenden Personen und der unklaren Anzahl an analysierten Patienten (Doctor 1992) analog zu der Einschätzung auf Studienebene auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

In beiden Studien finden sich zudem keine Informationen, inwieweit die Personen, die über eine Entlassung aus dem Krankenhaus entschieden, hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren und ob es objektive Entscheidungsparameter für die Entlassung gab.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die Auswertungszeitpunkte der berichteten Ergebnisse variieren zwischen 2 (Ma 2013) und (im Mittel) 92 (Duzgun 2008) Wochen nach Studienbeginn. Für 2 der 9 Studien (Doctor 1992 und Faglia 1996) bleiben die Dauer der Nachbeobachtung und somit auch die jeweiligen Auswertungszeitpunkte unklar. Für die bei Fedorko 2016 und Löndahl 2010 vor Studienbeginn geplante Analyse nach 12 (Fedorko 2016) beziehungsweise 24 Monaten (Löndahl 2010) fanden sich bisher keine Daten.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Tabelle 2) werden zumeist ohne Differenzierung nach Ulkus-Schweregrad, Alter oder Geschlecht der Patienten berichtet. Lediglich 2 Studien stellen die Ergebnisse für die Rate an Wundverschlüssen (Duzgun 2008) und Amputationen (Duzgun 2008; Faglia 1996 nur für Majoramputationen) gruppiert nach Wagner-Grad dar.

Bei Fedorko 2016 wurde die Indikation für eine Minor- oder Majoramputation (als primärer Endpunkt) anhand von mehreren Kriterien gestellt. Da nicht alle diese Kriterien als patientenrelevant einzustufen sind und die Ergebnisse nicht getrennt nach den jeweiligen Kriterien aufgeführt werden, werden in diesem Bericht – analog zu den übrigen eingeschlossenen Studien – nur die im Studienverlauf tatsächlich durchgeführten Amputationen berücksichtigt.

Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse
Mortalität	Es erfolgte keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers, da nur eine der beiden Studien Ereignisse berichtet. Darin zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
Morbidität	
Wundverschluss	OR 1,95; 95 %-KI [1,09; 3,49]; p = 0,025 ^a
Amputation	Majoramputation: heterogene Datenlage, keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers Minoramputation: heterogene Datenlage, keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers
Schmerz	keine Daten berichtet
Kardiovaskuläre Morbidität	keine Daten berichtet
Unerwünschte Wirkungen der Therapie^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Barotrauma der Ohren: OR 1,84; 95 %-KI [0,54; 6,28]; p = 0,332 ▪ Hypoglykämie: heterogene Datenlage, keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers ▪ fehlender Druckausgleich der Ohren: heterogene Datenlage, keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Es erfolgte keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers, da nur eine Studie numerische Ergebnisse berichtet. Darin zeigte sich nur für die Dimension „emotionale Rollenfunktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der HBO.
Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	keine Daten berichtet
Krankenhausaufenthaltsdauer	Hedges' g = -0,35 (95 %-KI [-0,75; 0,05]); p = 0,084 ^c
<p>a: Der Effektschätzer wurde mittels einer Sensitivitätsanalyse ohne die extremen Werte der Studie von Duzgun 2008 ermittelt.</p> <p>b: Das Barotrauma der Ohren, die Hypoglykämie und der fehlende Druckausgleich der Ohren werden als einzige aufgetretene unerwünschte Wirkungen in mehr als 1 Studie berichtet.</p> <p>c: Um die fehlenden Angaben zur Varianz von Doctor 1992 zu ersetzen, wurden Ersetzungsverfahren angewandt. In dieser Analyse wurde eine Standardabweichung von 10 Tagen angenommen.</p> <p>HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio</p>	

4.5.1 Ergebnisse zur Mortalität

Nur 2 der 9 Studien berichten Ergebnisse zur Mortalität (Löndahl 2010 und Ma 2013). Während bei Löndahl 2010 bis zur Analyse nach 12 Monaten 1 Patient in der HBO-Gruppe verstarb und 3 Patienten in der Kontrollgruppe verstarben, traten bei Ma 2013 innerhalb der zweiwöchigen Studiendauer keine Todesfälle auf. Daher wurde für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt. Da der Anteil der aufgetretenen Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen der Löndahl-2010-Studie nicht statistisch signifikant unterschiedlich ist (p = 0,298), zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

4.5.2 Ergebnisse zur Morbidität

4.5.2.1 Ergebnisse zum Wundverschluss

Der Endpunkt Wundverschluss wird in 7 Studien berichtet (Abidia 2003, Duzgun 2008, Fedorko 2016, Kessler 2003, Khandelwal 2013, Löndahl 2010, Ma 2013). In der Studie Ma 2013 traten im Gegensatz zu den übrigen Studien keine Ereignisse und damit auch kein Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Wegen der geringen Patientenzahlen hat dies für die Bewertung insgesamt aber keine Bedeutung. Die beiden Studien, die eine hohe qualitative Ergebnissicherheit besitzen (Fedorko 2016 und Löndahl 2010), zeigen diskrepante Effekte. In der metaanalytischen Zusammenfassung aller 7 Studien mit insgesamt 412 Patienten trat eine substanzielle Heterogenität ($I^2 = 70,4\%$; $p = 0,005$) auf, sodass kein Gesamteffekt geschätzt wurde. In dieser Meta-Analyse ragte der statistisch signifikante Effektschätzer der Studie Duzgun 2008 mit einem im Vergleich zu den übrigen 6 Studien extremen Wert heraus. Zudem überdeckte das 95 %-Prädiktionsintervall den Nulleffekt. Mögliche Ursachen für den extrem von den anderen Studien abweichenden Effektschätzer von Duzgun 2008 sind nicht zu erkennen. In einer ersten Sensitivitätsanalyse wurde die Studie Duzgun 2008 ausgeschlossen. Hier waren die Effektschätzer der übrigen Studien nun weitgehend homogen ($I^2 = 7,6\%$; $p = 0,363$). Der Gesamtschätzer für die 6 Studien mit insgesamt 312 Patienten ist statistisch signifikant und das Odds Ratio (OR) von 1,95 (95 %-Konfidenzintervall [KI] [1,09; 3,49]) zeigt hinsichtlich der Wundverschlüsse einen statistisch signifikanten Vorteil der HBO im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Wundverschluss zunächst ein Hinweis auf einen Nutzen der zusätzlichen HBO im Vergleich zu einer Standardwundversorgung.

Da die Relevanz des antiseptischen Kontrollarms von Khandelwal 2013 für die Analyse zum Wundverschluss unklar blieb, wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die Studie Khandelwal 2013 (zusätzlich zur Studie Duzgun 2008) vollständig ausgeschlossen wurde. Darin zeigt sich kein statistisch signifikanter Gesamtschätzer und somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der zusätzlichen HBO im Vergleich zu einer Standardwundversorgung. Ebenfalls kann kein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet werden, wenn die Ergebnisse von Duzgun 2008 in diese Sensitivitätsanalyse eingeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheit wird die Beleglage für den Endpunkt Wundverschluss insgesamt herabgestuft und es ergibt sich insgesamt lediglich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der zusätzlichen HBO im Vergleich zu einer Standardwundversorgung.

4.5.2.2 Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation)

4.5.2.2.1 Ergebnisse zur Majoramputation

In 7 Studien werden Ergebnisse zu Amputationsraten berichtet (Abidia 2003, Doctor 1992, Duzgun 2008, Faglia 1996, Fedorko 2016, Löndahl 2010, Ma 2013). Für die Majoramputationsraten zeigt sich schweregradübergreifend in 3 der 7 Studien (Doctor 1992,

Duzgun 2008 und Faglia 1996) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der HBO. In einer nach Ulkus-Schweregraden differenzierten Auswertung von Duzgun 2008 traten alle beobachteten Majoramputationen in der Vergleichsgruppe und ausschließlich bei Patienten mit Ulzera Wagner-Grad IV auf. Eine Ursache für diesen extremen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte nicht identifiziert werden. Auch bei Faglia 1996 unterschieden sich die Gruppen nur bei Patienten mit Ulzera Wagner-Grad IV, dem höchsten eingeschlossenen Schweregrad, statistisch signifikant voneinander zugunsten der HBO.

Betrachtet man die 2 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Fedorko 2016 und Löndahl 2010), so zeigt sich bei Fedorko 2016 in beiden Gruppen keine erfolgte Majoramputation und bei Löndahl 2010 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,531$). In der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse aller 7 Studien mit 445 Patienten trat eine mittelmäßige Heterogenität ($I^2 = 54,7\%$; $p = 0,065$) auf, sodass kein Gesamteffekt geschätzt wurde. Da das 95 %-Prädiktionsintervall das OR von 1 beinhaltet, kann nicht auf einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt geschlossen werden.

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Majoramputation ein nicht gerichtetes Ergebnis und somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

4.5.2.2.2 Ergebnisse zur Minoramputation

In 6 der 7 Studien (Abidia 2003, Doctor 1992, Duzgun 2008, Faglia 1996, Fedorko 2016, Löndahl 2010, Ma 2013), die den Endpunkt Minoramputation berichten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nur in der Studie Duzgun 2008 fällt die Minoramputationsrate der HBO-Gruppe für alle untersuchten Schweregrade statistisch signifikant niedriger aus als in der Kontrollgruppe. Eine Ursache für diesen extremen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte auch hier nicht identifiziert werden.

Die beiden Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Fedorko 2016 und Löndahl 2010) zeigen für den Endpunkt Minoramputation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse aller 7 Studien mit 445 Patienten wurde wegen einer erheblichen Heterogenität ($I^2 = 76,4\%$; $p < 0,001$) kein gemeinsamer Schätzer berechnet. Da das 95 %-Prädiktionsintervall das OR von 1 beinhaltet, kann nicht auf einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt geschlossen werden.

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Minoramputation ein nicht gerichtetes Ergebnis und somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

4.5.3 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

In 7 der 9 eingeschlossenen Studien (Abidia 2003, Doctor 1992, Faglia 1996, Fedorko 2016, Kessler 2003, Löndahl 2010, Ma 2013) finden sich Angaben zu unerwünschten Wirkungen der Therapie. 5 dieser Studien benennen das Barotrauma explizit als untersuchten Endpunkt, wobei nur in 4 Studien (Faglia 1996, Fedorko 2016, Kessler 2003, Löndahl 2010) tatsächlich aufgetretene Barotraumen der Ohren berichtet werden. Obgleich diese ausschließlich bei Patienten mit einer HBO- oder Sham-Behandlung auftraten und die Effekte in 3 dieser Studien dieselbe Richtung aufweisen, zeigen weder die Ergebnisse der Einzelstudien noch der Gesamtschätzer der Meta-Analyse (OR 1,84; 95 %-KI [0,54; 6,28]) für den Endpunkt Barotrauma der Ohren einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Darüber hinaus werden die Hypoglykämie und das Auftreten eines fehlenden Druckausgleichs der Ohren in 2 Studien (Fedorko 2016 und Löndahl 2010) als beobachtete unerwünschte Wirkung berichtet und deren Ergebnisse in einer Meta-Analyse zusammengefasst. In beiden Meta-Analysen zeigen sich heterogene und nicht gleichgerichtete Effekte. Damit ist kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen.

Für alle anderen berichteten unerwünschten Wirkungen, zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich für keine der unerwünschten Wirkungen ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

4.5.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nur in 2 Studien berichtet (Abidia 2003 und Löndahl 2010). In der Studie Abidia 2003 werden hierzu nur qualitative Aussagen im Fließtext getroffen. Numerische Angaben der Ergebnisse zur Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und des Short-Form-36(SF-36)-Fragebogens werden dabei nicht berichtet. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Studienverlauf und am Studienende wird seitens der Autoren nicht gesehen. In der Studie Löndahl 2010 hingegen wurden mithilfe des SF-36-Fragebogens nur etwa 76 % der Gesamtpopulation, die mindestens 36 hyperbare Behandlungen erhalten hatten, ausgewertet. Unter den 8 Dimensionen und 2 Summenskalen wird lediglich für die Dimension emotionale Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der HBO berichtet. Anhand der zugehörigen grafischen Ergebnisdarstellung war kein eindeutiges, sondern nur ein näherungsweise Ablesen der Lebensqualitätsdaten und somit eine näherungsweise Berechnung der Effekte möglich.

Aus diesen Gründen erfolgte für diesen Endpunkt keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse und es findet sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

4.5.5 Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Lediglich in 2 Studien (Doctor 1992 und Faglia 1996) fanden sich Angaben zur tatsächlich benötigten Krankenhausaufenthaltsdauer. In beiden Studien zeigt sich eine nicht statistisch signifikant kürzere Verweildauer von im Mittel etwa 7 Tagen aufseiten der HBO- gegenüber der Kontrollgruppe.

Da für die Beobachtungen von Doctor 1992 keine Angaben zur Varianz vorlagen, wurden für die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse Ersetzungsverfahren mit unterschiedlichen Annahmen angewendet. Unter beiden Annahmen für die Studie Doctor 1992 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hedges' g von $-0,35$ (95 %-KI $[-0,75; 0,05]$) beziehungsweise $-0,23$ (95 %-KI $[-0,62; 0,17]$)). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

4.5.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Schweregrad des DFS waren mangels ausreichender Daten nicht möglich. Zudem wurde auf eine Subgruppenanalyse nach Intensität der HBO verzichtet, da aufgrund der sehr unterschiedlichen Behandlungsschemata keine sinnvolle Gruppierung der Studien möglich war.

4.6 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden 2 unveröffentlichte Studien, die im Jahr 2013 abgeschlossen beziehungsweise im Jahr 2015 abgebrochen wurden, sowie 2 laufende Studien unklarer Relevanz identifiziert.

Die Datenerhebung der Studie Chen [42] wurde laut Studienregister bereits im Juni 2013 abgeschlossen. Eine Publikation der Ergebnisse der 38 Patienten konnte jedoch nicht identifiziert werden, und eine Autorenanfrage hierzu blieb unbeantwortet. Die Studie des David Grant U.S. Air Force Medical Center (im Vorbericht nach den Kontaktpersonen benannt als Slade / Sevilla) [43] wurde laut Autorenanfrage (siehe Tabelle 7) nach dem Einschluss von nur 1 Patienten unterbrochen und laut aktualisiertem Studienregistereintrag im August 2015 nach 2 Patienten abgebrochen. Auch hierzu fanden sich keine Ergebnisse.

Die laufende DAMOCLES-Studie [44], für die im Rahmen der bibliografischen Recherche ein Studienprotokoll [45] identifiziert wurde, hat gemäß den Informationen der Studien-Website [46] zwischenzeitlich die Patientenrekrutierung beendet und wird erst Ende 2016 abgeschlossen sein, sodass deren Ergebnisse für den vorliegenden Abschlussbericht nicht berücksichtigt werden können. Die Studie von Smolle-Juettner [47] hat laut Registereintrag bisher noch nicht mit der Patientenrekrutierung begonnen und das geplante Studienende ist mit Oktober 2017 festgelegt.

In insgesamt 2 (David Grant U.S. Air Force Medical Center und Smolle-Juettner) dieser 4 Studien unklarer Relevanz erfolgt die Verblindung der Kontrollgruppe durch eine Sham-Behandlung in Ergänzung zu der Standardwundversorgung.

Ob die Ergebnisse dieser 4 Studien mit insgesamt über 200 geplanten Patienten geeignet sind, zur Beantwortung der Fragestellung des vorliegenden Berichts beizutragen, kann erst bei Vorliegen der Daten abschließend beantwortet werden. Ob und wann genau diese Ergebnisse verfügbar sein werden, ist derzeit nicht hinreichend bekannt.

4.7 Landkarte der Beleglage

In der folgenden Tabelle 3 wird die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

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

Mor- talität	Morbidity					Uner- wünschte Wirkungen der Therapie	Gesund- heitsbe- zogene Lebens- qualität	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflege- bedürftigkeit	Kranken- haus- aufent- halts- dauer
	Wundverschluss	Amputation		Schmerz	Kardiovaskuläre Morbidity				
		Minor- amputation	Major- amputation						
⇔	↗	↑↓	↑↓	–	–	↑↓ ^a	⇔	–	⇔
<p>↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen der zusätzlichen HBO im Vergleich zu einer Standardwundversorgung ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen, homogenes Ergebnis ↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen, heterogenes Ergebnis –: keine Daten berichtet a: Einzig für das Barotrauma der Ohren zeigte sich in der metaanalytischen Zusammenfassung ein homogenes Ergebnis ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen. HBO: hyperbare Sauerstofftherapie</p>									

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Die vorliegende Nutzenbewertung zeigt, dass die ergänzende HBO bei DFS den vollständigen Wundverschluss und damit die Wundheilung im Vergleich zu einer alleinigen Standardwundversorgung begünstigen kann. Für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte, für die Daten vorlagen, konnte hingegen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden abgeleitet werden. Zum einen lagen häufig keine signifikanten Ergebnisse vor, zum anderen hatte der überwiegende Teil der Studien erhebliche methodische Schwächen und es fanden sich deutliche klinische Unterschiede. Neben der Variation in den Einschlusskriterien erschweren die sehr unterschiedlichen Auswertungszeitpunkte die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse. Zudem wird das Verzerrungspotenzial durch die unklare verdeckte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen und das damit einhergehende Risiko eines Selektionsbias und einer systematischen Verschiebung der Therapieeffekte erhöht. Die häufig fehlende Verblindung könnte Ungleichbehandlungen zwischen den Vergleichsgruppen und somit ausgeprägte Verzerrungen zur Folge haben.

Anders als die übrigen eingeschlossenen Studien berichten die beiden frühesten Studien (Doctor 1992 und Faglia 1996) den Wundverschluss als zentrales patientenrelevantes Behandlungsziel nicht. Jedoch lag der Fokus von Faglia 1996 auf der Vermeidung von Majoramputationen bei überwiegend höheren Schweregraden, und Doctor 1992 betrachtete primär den Surrogatendpunkt der bakteriellen Besiedelung des Ulkus und die Reduktion der Amputationsraten durch die zusätzliche HBO. Da beide Studienautoren zudem andere Endpunkte mit statistisch nicht signifikanten Ergebnissen aufführen, ist kein selektives Berichten oder ein Publikationsbias für den Endpunkt Wundverschluss zu vermuten.

Obgleich der Endpunkt Wundverschluss in 7 der 9 Studien erhoben wurde und sich ein Anhaltspunkt ergibt, dass die zusätzliche HBO bei Patienten mit DFS die Rate an vollständigen Wundverschlüssen statistisch signifikant erhöht, findet sich nur in 3 Studien eine Definition dieses Endpunktes. Abidia 2003 und Löndahl 2010 sehen das Ziel des Wundverschlusses erreicht, sobald eine vollständige Epithelisierung des Ulkus vorliegt. Duzgun 2008 hingegen unterscheidet lediglich zwischen einem Wundverschluss mit und ohne eine zusätzliche plastisch-chirurgische Behandlung. Bezüglich der Beständigkeit der eingetretenen Wundverschlüsse kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage erfolgen. In keiner der Studien wurde die Belastbarkeit der neu gebildeten Haut oder die Rezidivrate der Ulzera untersucht. Einzig Löndahl 2010 verlangte ein Fortdauern der geschlossenen Wunde bis zur nächsten Visite nach 1 bis 3 Monaten, damit das abgeheilte Ulkus als vollständiger Wundverschluss gezählt werden konnte.

In Löndahl 2010 zeigt sich bei hoher qualitativer Ergebnissicherheit für die HBO-Patienten neben einer statistisch signifikant höheren Wundverschlussrate auch eine (statistisch nicht signifikant) höhere Rate von Majoramputationen gegenüber der Kontrollgruppe. Inwieweit hierfür die Ulkus-Schweregrade beziehungsweise das Vorliegen einer Neuro- und/oder Angiopathie als mögliche Effektmodifikatoren zu betrachten sind, kann auf Basis der

vorliegenden Daten nicht geklärt werden. In einer Subgruppenauswertung [48] dieser Studie, die nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde (siehe A6.3), zeigt sich für die Per-Protocol-Population nach 9 Monaten eine Korrelation zwischen dem zu Studienbeginn am Fußrücken erhobenen transkutanen Sauerstoffpartialdruck ($TcPO_2$) und der beobachteten Wundverschlussrate. Sowohl in der HBO- als auch in der Kontrollgruppe waren die medianen $TcPO_2$ -Werte zu Studienbeginn bei Patienten mit späterem Wundverschluss statistisch signifikant höher als bei Patienten ohne Wundverschluss. Zudem lag die Wundverschlussrate bei HBO-Patienten mit einem initialen $TcPO_2$ von mehr als 50 mmHg nach 9 Monaten zwischen 73 und 100 %, während bei Patienten mit einem initialen $TcPO_2$ von weniger als 25 mmHg kein Wundverschluss beobachtet werden konnte. Obgleich dieser Unterschied statistisch signifikant ist und der pathophysiologische Zusammenhang einer fehlenden kritischen Extremitätenischämie mit dem Effekt einer HBO-Behandlung auf die Wundheilung plausibel erscheint, kann daraus keine spezifische HBO-Indikation (beispielsweise für Patienten ohne pAVK beziehungsweise mit reiner Neuropathie) oder ein valider $TcPO_2$ -Schwellenwert abgeleitet werden. Zum einen basieren die subgruppierten Daten ausschließlich auf der Per-Protocol-Population, zum anderen werden die Ergebnisse ohne zahlenmäßige Häufigkeiten und lediglich für die HBO-Gruppe dargestellt, sodass kein Vergleich mit der Kontrollgruppe möglich ist.

Die in den Meta-Analysen zur Minor- und Majoramputation aufgetretene Heterogenität könnte darin begründet sein, dass sich das Patientenspektrum zwischen den Studien deutlich unterscheidet. So lag der Anteil der Patienten mit Gangrän oder Nekrose (Wagner-Grad IV) in den Studien von Duzgun 2008 und Faglia 1996 bei 45 % beziehungsweise 62 %, während die Studien Abidia 2003 und Ma 2013 keine solchen Patienten einschlossen. Wie erwartbar waren in diesen beiden letztgenannten Studien nur wenige Amputationen erforderlich. Dagegen lagen die Gesamtamputationsraten (Major- oder Minor-, gruppenübergreifend) in den Studien Duzgun 2008 und Faglia 1996 bei 45 % und 69 %. Dennoch zeigen auch die Ergebnisse dieser 2 Studien ein untereinander teilweise widersprüchliches Ergebnis in der Richtung und Stärke ihrer Effekte. Ein Zusammenhang zwischen dem Wagner-Grad und dem Effekt der HBO auf die Amputationsrate lässt sich hierüber nicht feststellen. Inwieweit die zusätzliche HBO zu einer möglichen Verschiebung von Major- zu Minoramputationen und somit zu einer geringeren Beeinträchtigung der Patienten in ihrer Mobilität führt, kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

In den 7 eingeschlossenen Studien, die eine Aussage zu unerwünschten Wirkungen der HBO treffen, betrug die beobachtete Barotrauma-Inzidenzrate etwa 2 bis 3 % pro Patient. Unter Berücksichtigung der in den Studien mehrfach wiederholten Druckkammerfahrten entspricht diese Inzidenzrate im Wesentlichen den Literaturangaben. Auch wenn aus den Studiendaten kein Anhaltspunkt für einen Schaden der zusätzlichen HBO ableitbar war, so ist allgemein zu bedenken, dass das Risiko eines Barotraumas der Ohren bei einer hyperbaren Therapie sehr viel höher ist als bei einer reinen Standardwundversorgung ohne eine ergänzende Überdruckbehandlung.

Eine wesentliche Ursache für die Differenz der Krankenhausaufenthaltsdauer zwischen der HBO- und der Kontrollgruppe von etwa 7 Tagen in den Studien Doctor 1992 und Faglia 1996 liegt vermutlich in der statistisch signifikant höheren Majoramputationsrate in den beiden Kontrollgruppen. Zudem berichtet Faglia 1996, dass die Majoramputationen in der HBO-Gruppe etwa 58 Tage und in der Kontrollgruppe erst knapp 73 Tage nach stationärer Aufnahme durchgeführt wurden. Insgesamt blieb in beiden Studien jedoch unklar, welche Personen und Entscheidungsparameter zu einer Entlassung aus dem Krankenhaus führten und ob hierbei die jeweilige Gruppenzuteilung bekannt war.

6 Fazit

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich für den Endpunkt **Wundverschluss** ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der zusätzlichen HBO bei DFS im Vergleich zu einer alleinigen Standardwundversorgung.

Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte **Mortalität, Amputation (Minor- und Majoramputation), unerwünschte Wirkungen der Therapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität** und **Krankenhausaufenthaltsdauer** ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO bei DFS im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

Für die Endpunkte **Schmerz, kardiovaskuläre Morbidität** und **Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit** konnte keine Aussage über einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO bei DFS im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen abgeleitet werden, da hierfür keine Daten verfügbar waren.

Eine nach Subgruppen oder Indikationen differenzierte Nutzensaussage war mangels ausreichender Daten nicht möglich.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der G-BA hat mit Schreiben vom 20.02.2015 das IQWiG mit der Bewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Patientenvertretern unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 06.05.2015 wurde am 13.05.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 15.06.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 13.07.2015) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 18.12.2015, wurde am 29.12.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 28.01.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden in Kapitel 5 und Abschnitt A4 des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

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

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan wurde im Hintergrund des Berichtsplans die Lokalisation des Ulkus und somit die Definition des DFS spezifiziert. Darüber hinaus ergaben sich redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Etwaige methodische Spezifizierungen und Änderungen werden in Abschnitt A2.2 beschrieben. Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es wurde 1 weitere relevante Studie (Fedorko 2016) in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und die Ergebnisse sowie die Beleglage mit dem Fazit wurden entsprechend angepasst. Überdies erfolgte eine Aktualisierung des Status der Studien unklarer Relevanz. Zudem wurde in Kapitel 5 („Einordnung des Arbeitsergebnisses“) die Diskussion einer in den Stellungnahmen zitierten Publikation von Löndahl et al. aus 2011 eingefügt. Darüber hinaus ergaben sich im Vergleich zum Vorbericht redaktionelle Änderungen. Etwaige methodische Spezifizierungen und Änderungen werden in Abschnitt A2.2 beschrieben.

Abschlussbericht Version 1.1 im Vergleich zum Abschlussbericht Version 1.0

Im Vergleich zur Version 1.0 wurden die Formulierung der Beleglage sowie fehlerhafte Einträge in den Einschlusskriterien der eingeschlossenen Studien redaktionell überarbeitet.

A2 Details der Methoden

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1.1 Population

Patienten, bei denen das diabetische Fußsyndrom diagnostiziert wurde.

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit hyperbarer Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom dar. Bezüglich der Vergleichsintervention ist keine Einschränkung gegeben.

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Mortalität
- Morbidität, insbesondere
 - Wundverschluss
 - Amputation (Minor- und Majoramputation)
 - Schmerz
 - kardiovaskuläre Morbidität (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle)
- unerwünschte Wirkungen der Therapie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.1.4 Studientypen

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 unter A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

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

A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2	Behandlung mit hyperbarer Sauerstofftherapie (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E3	keine Einschränkung bezüglich der Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
E7	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [49] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [50] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization</p>	

A2.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

A2.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken werden weitere Quellen herangezogen, um veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln. Diese Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A2.1.2.3).

A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

A2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

A2.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht:

- European Medicines Agency (EMA). Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration (FDA). Website. URL: <http://www.fda.gov>

A2.1.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

A2.1.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

A2.1.2.2.6 Information aus Anhörungen

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

A2.1.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A2.1.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall. Kann aus den Ergebnissen weder ein Anhaltspunkt noch ein Hinweis oder ein Beleg abgeleitet werden, wird die Aussage erfolgen, dass sich kein Anhaltspunkt ergab.

A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [51].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [52].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.1.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [53]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des OR durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [54].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [55]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.4.4).

A2.1.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

A2.1.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, 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 von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Schweregrad des diabetischen Fußsyndroms,
- Intensität der HBO (beispielsweise Therapiedauer und -frequenz).

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 Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

Um den Nutzen der zusätzlichen HBO im Hinblick auf einen Wundverschluss mit vollständiger Re-Epithelisierung und ohne möglichen Einfluss einer Begleittherapie beurteilen zu können, blieben Effekte durch plastisch-chirurgische Wundverschlüsse (beispielsweise nach einer Wundnaht, einer Hauttransplantation oder einer Lappenplastik) unberücksichtigt.

Waren darüber hinaus in einer Studie mehrere Auswertungszeitpunkte angegeben, so flossen primär die Ergebnisse nach 3 bis 9 Monaten in die jeweilige Meta-Analyse und die Schlussfolgerung ein. Dies sollte gewährleisten, dass die studienübergreifende Auswertung diejenigen Zeitabschnitte umfasst, in denen erwartet wird, dass sich therapiebedingte Unterschiede zeigen, sofern diese vorhanden sind.

Spezifizierungen der Methoden im Vergleich zum Vorbericht

Analog zur Vorgehensweise im Vorbericht wurde für die Bewertung des Endpunkts Wundverschluss bei Khandelwal 2013 lediglich die Kontrollgruppe mit der antiseptischen Wundversorgung berücksichtigt, nicht aber der Behandlungsarm mit den in Deutschland nicht gebräuchlichen thrombozytären Wachstumsfaktoren. Da die Relevanz des antiseptischen Kontrollarms von Khandelwal 2013 für die Analyse zum Wundverschluss unklar blieb, erfolgte eine weitere Sensitivitätsanalyse ohne Khandelwal 2013. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse wurden in der Ableitung der Beleglage zum Endpunkt Wundverschluss berücksichtigt.

Änderungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan wurde im Vorbericht der patientenrelevante Endpunkt Krankenhausaufenthaltsdauer ergänzt und ausgewertet.

Änderungen der Methoden im Vergleich zum Vorbericht

Anders als beim Vorbericht wurden zum Abschlussbericht Konferenzabstracts bei der Recherche sowie bei der Selektion ausgeschlossen.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

A3.1.1 Bibliografische Recherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Für die Nutzenbewertung konnten 9 Studien (11 Publikationen) identifiziert werden.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 18.12.2015 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

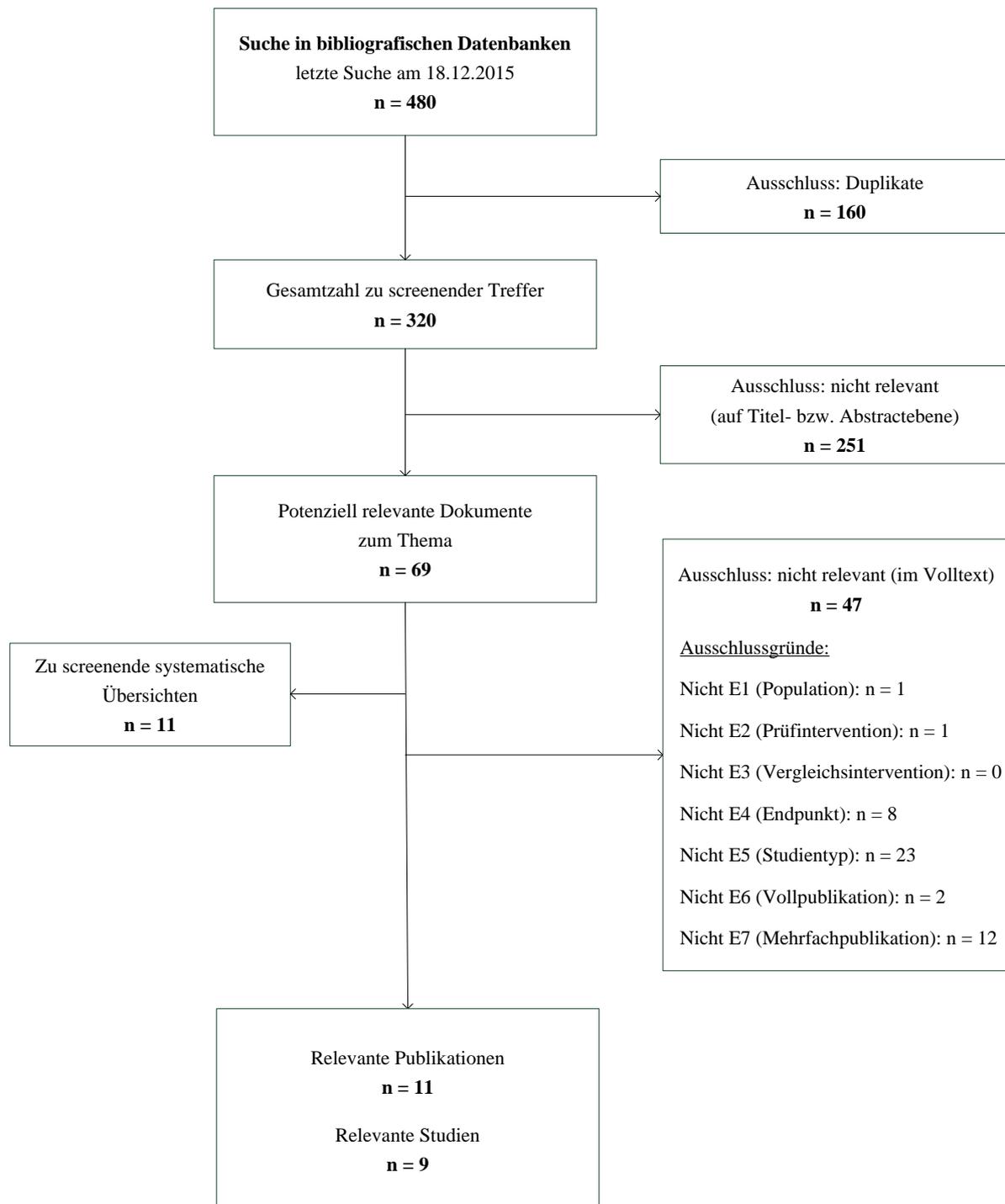


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und des Literaturscreenings

A3.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

A3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Recherche wurden 11 relevante systematische Übersichten identifiziert - die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2. In diesen fanden sich

keine weiteren relevanten Studien beziehungsweise Publikationen, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Im Rahmen der Sichtung der mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Unterlagen des G-BA wurde keine weitere relevante systematische Übersicht identifiziert.

A3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt A2.1.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die beiden folgenden abgeschlossenen und für den Bericht relevanten Studien identifiziert (siehe Tabelle 5):

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00621608	Fedorko 2016	ClinicalTrials.gov [30]	nein
NCT00953186	Löndahl 2010	ClinicalTrials.gov [40]	nein

Für die in Tabelle 6 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurden für die abgeschlossene Studie von Chen und die zwischenzeitlich abgebrochene Studie des David Grant U.S. Air Force Medical Center Autorenanfragen gestellt (siehe Abschnitt A3.1.2.5). Keine Autorenanfragen wurden für die laufende Studie von Smolle-Juettner [47] und die DAMOCLES-Studie [44] gestellt, da ihre Ergebnisse nicht vor Abschluss dieser Nutzenbewertung erwartet werden.

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz^a

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status (Abschlussdatum)	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT02328508	Chen (Stichprobengröße: n = 38)	ClinicalTrials.gov [42]	abgeschlossen (Juni 2013)	nein
NCT01954901	David Grant U.S. Air Force Medical Center ^b (Stichprobengröße nach Studienabbruch: n = 2)	ClinicalTrials.gov [43]	abgebrochen (August 2015)	nein
NTR3944	DAMOCLES (geplante Stichprobengröße: n = 120 ^c)	Dutch Clinical Trials Register [44]	laufend; Patienten- rekrutierung abgeschlossen (geplant 31. Dezember 2016)	nein
NCT02042339	Smolle-Juettner (geplante Stichprobengröße: n = 80)	ClinicalTrials.gov [47]	noch keine Patienten- rekrutierung erfolgt (geplant Oktober 2017)	nein

a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.

b: Im Vorbericht dieser Nutzenbewertung wurde diese Studie nach den damaligen Kontaktpersonen Slade / Sevilla benannt. Diese wurden zwischenzeitlich aus dem Studienregistereintrag entfernt.

c: Laut Newsletter vom November 2015 der Studien-Website [46] sollen nur noch 120 Patienten der ursprünglich geplanten 275 Patienten eingeschlossen werden.

DAMOCLES: Does Applying More Oxygen Cure Lower Extremity Sores

Ergebnisberichte waren den Studienregistereinträgen nicht zu entnehmen. Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 21.12.2015 statt.

A3.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf den Websites der EMA und der FDA wurden keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen zur HBO beim DFS für den vorliegenden Bericht identifiziert.

A3.1.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 28 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieb damit ein im Volltext zu sichtendes Dokument.

Dieses Dokument wurde von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung als nicht relevant ausgeschlossen. Das Zitat des ausgeschlossenen Dokuments findet sich mit Angabe des Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

A3.1.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 10 Studien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 7. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen. Neben Rückfragen zu methodischen Details der eingeschlossenen Studien wurden auch (Teil-)Ergebnisse oder Publikationen von bisher nicht veröffentlichten Studien angefragt. Eine darüber hinaus geplante Anfrage zur Studie Doctor 1992 konnte aufgrund fehlender Kontaktdaten nicht durchgeführt werden.

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Abidia 2003	Ist ein Studienprotokoll / Registereintrag verfügbar? Waren die Randomisierungsumschläge blickdicht und nummeriert? Sind die ITT-Ergebnisse inkl. der beiden Drop-outs verfügbar? Ist eine vollständige Darstellung der HRQoL-Daten möglich?	nein	entfällt
Chen (unpubliziert)	Ist eine Publikation zum Studiendesign verfügbar? Existiert eine Publikation der noch nicht veröffentlichten Studienergebnisse (Studie wurde im Juni 2013 abgeschlossen)?	nein	entfällt
Duzgun 2008	Ist ein Studienprotokoll / Registereintrag verfügbar? Wie wurde eine verdeckte Zuteilung gewährleistet? Erfolgte eine Verblindung der wundbehandelnden und auswertenden Personen? Sind die Nachbeobachtungszeiten differenziert nach Gruppen verfügbar? Traten Drop-outs / LTFU auf?	nein	entfällt
Faglia 1996	Ist ein Studienprotokoll / Registereintrag verfügbar? Wie wurde eine verdeckte Zuteilung gewährleistet? Wurde für die Zuteilung jedes Patienten das „Elaboration center“ kontaktiert, war die Randomisierungstabelle vollständig einsehbar oder gab es Umschläge? Erfolgte eine Verblindung der wundbehandelnden Personen? War die Nachbeobachtungsdauer in beiden Gruppen gleich? Wie war die Auswertungsstrategie (2 Drop-outs nicht in Analyse berücksichtigt)?	ja	Es erfolgte keine Registrierung des Studienprotokolls. Die Abfrage zur Gruppenzuteilung erfolgte telefonisch bei Prof. Morabito. Dieser war nicht in die Behandlung der Patienten eingebunden. Keine Verblindung der behandelnden Ärzte und Pflegekräfte. Die FU-Dauer wurde a priori nicht festgelegt. Beide Gruppen wurden bis zum Wundverschluss / Amputation nachbeobachtet. Die Ergebnisse wurden nicht per ITT ausgewertet.

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Kessler 2003	Ist ein Studienprotokoll / Registereintrag verfügbar? Wie wurde eine verdeckte Zuteilung gewährleistet? Waren die behandelnden Personen verblindet? Wie war die exakte Definition von <i>complete healing</i> ? Wie war die Auswertungsstrategie (ein Drop-out nicht in Analyse berücksichtigt)?	nein	entfällt
Khandelwal 2013	Ist ein Studienprotokoll / Registereintrag verfügbar? Wie wurde eine verdeckte Zuteilung gewährleistet? Wie wurden behandelnde und auswertende Personen verblindet? Wie wurde ein vollständiger Wundverschluss definiert? Wie war(en) die Auswertungsstrategie / Gründe für aufgetretene Drop-outs? Gibt es Ergebnisse für aufgetretene Minor- / Majoramputationen?	nein	entfällt
Löndahl 2010	Waren die Umschläge zur verdeckten Zuteilung blickdicht und nummeriert? Wurden <i>minor amputations</i> ebenfalls als „not healed“ gewertet? Sind die exakten HRQoL-Daten verfügbar? <i>Kardiovaskuläre Morbidität</i> wurde in Studiendesignpublikation (2006) als Endpunkt aufgeführt, nicht aber in den Ergebnispublikationen berichtet. Wurde dieser Endpunkt erhoben und ausgewertet? Wann werden die Ergebnisse nach 18, 21 und 24 Monaten veröffentlicht? Können diese zugesandt werden?	nein	entfällt
	Können die Ergebnisse zum Wundverschluss (und gegebenenfalls zu der Rate von Majoramputationen) getrennt nach dem Wagner-Grad beziehungsweise nach dem Vorliegen einer peripheren Neuropathie und / oder Angiopathie zugesandt werden?	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Ma 2013	Ist ein Studienprotokoll / Registereintrag verfügbar? Wie wurde eine verdeckte Zuteilung gewährleistet? Wie wurden die behandelnden und auswertenden Personen verblindet?	nein	entfällt
O'Reilly / Fedorko 2016	Wann ist (nach geplantem Studienabschluss im Mai 2013) mit der Publikation von Ergebnissen zu rechnen?	ja	„Die Einreichung des Manuskriptes ist für die kommende(n) Woche(n) [Mitte - Ende Juni 2015] geplant.“
	Waren die Umschläge für die verdeckte Zuteilung versiegelt? Wurde der Endpunkt HRQoL ausgewertet? In der Ergebnistabelle zu den unerwünschten Wirkungen zeigen sich widersprüchliche Angaben. Traten im Studienverlauf in der Kontrollgruppe 2 oder 10 unerwünschte Wirkungen auf?	ja	„Ja, sie [die Umschläge] waren versiegelt. Wir arbeiten mit den HRQoL-Daten, haben aber noch keine Ergebnisse vorliegen. [...] es scheint es liegt ein Übertragungsfehler vor. Es traten in der Kontrollgruppe nur 2 nicht vorab definierte unerwünschte Wirkungen auf [...]“
David Grant U.S. Air Force Medical Center (in Vorbericht: Slade / Sevilla) (unpubliziert)	Ist eine Publikation zum Studiendesign verfügbar? Wann ist mit der Publikation von Ergebnissen zu rechnen?	ja	Die Studie ist aktuell aufgrund sehr geringer Rekrutierungsraten unterbrochen. Es sind keine Ergebnisse verfügbar.
FU: Follow-up; HRQoL: health-related quality of life; ITT: Intention to treat; LTFU: Lost-to-follow-up; UE: unerwünschtes Ereignis			

A3.1.2.6 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Dokumente oder Studien genannt.

A3.1.2.7 Zusätzlich identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Im Rahmen der kontinuierlichen Beobachtung der Literatur über einen Auto-Alert zum Thema wurde die Vollpublikation zu einer Studie identifiziert, die aufgrund der zeitlichen Beschränkung nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnte. Für den Vorbericht war lediglich der Studienregistereintrag [30] und die Designpublikation [29] dieser Studie bekannt und die Beurteilung deren Relevanz nicht abschließend bewertbar (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Zusätzlich identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
Fedorko 2016	Vollpublikation der Studienergebnisse [28] – der Studienregistereintrag [30] und die zugehörige Designpublikation [29] waren bereits im Vorbericht als laufende Studie bekannt

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 9 relevante Studien (12 Publikationen und 2 Studienregistereinträge) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 9). Die entsprechenden Zitate finden sich in A6.1.

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Studienregister	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Abidia 2003	ja [31]	nein	entfällt
Doctor 1992	ja [32]	nein	entfällt
Duzgun 2008	ja [33]	nein	entfällt
Faglia1996	ja [34]	nein	entfällt
Fedorko 2016	ja [28,29]	ja [30]	nein
Kessler 2003	ja [35]	nein	entfällt
Khandelwal 2013	ja [36]	nein	entfällt
Löndahl 2010	ja [37-39]	ja [40]	nein
Ma 2013	ja [41]	nein	entfällt

A3.1.4 Studien unklarer Relevanz

Unveröffentlichte Studien unklarer Relevanz

Wie in Abschnitt A3.1.2.2 dargestellt wurden durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern 2 abgeschlossene beziehungsweise abgebrochene Studien identifiziert, deren Ergebnisse noch nicht veröffentlicht worden sind. Für die im Juni 2013 abgeschlossene Studie von **Chen** wurden laut Studienregistereintrag [42] 38 Patienten mit DFS Wagner-Grad I-III eingeschlossen. Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erhielten über 4 Wochen zusätzlich zur Standardwundversorgung über 20 Sitzungen (5-mal/Woche à 120 Minuten) eine HBO. In der Kontrollgruppe erfolgte keine ergänzende Sham-Behandlung mit hyperbarer Raumluft. Der primäre Endpunkt Ulkusheilung wurde 2 Wochen nach der letzten Behandlung ausgewertet. Für diese Studie wurde weder eine Publikation identifiziert, noch werden im Registereintrag die Ergebnisse dargestellt. Eine Autorenanfrage hierzu blieb unbeantwortet.

In der klinischen Studie des David Grant U.S. Air Force Medical Center (im Vorbericht nach den Kontaktpersonen benannt als Slade / Sevilla) [43] sollten ursprünglich 112 diabetische Patienten mit einem Ulkus Wagner-Grad II eine nicht genannte Anzahl von hyperbaren

Behandlungen über jeweils 90 Minuten bei 2 ATA erhalten und die HBO-Gruppe 100 % Sauerstoff einatmen, während für die Kontrollgruppe eine Sham-Behandlung bei Raumluft mit 21 % Sauerstoff bei identischem Luftdruck und Dauer vorgesehen war. Nach einer Nachbeobachtungsdauer von 14 Monaten sollte die Datenerhebung hinsichtlich der Wundheilung, der Amputations- und Ulkus-Rezidivraten sowie weiterer Endpunkte ursprünglich Ende 2015 abgeschlossen werden. Da die Studie laut Autorenaussage nach dem Einschluss von nur 1 Patienten bei sehr stockender Patientenrekrutierung unterbrochen wurde, wurde sie laut Studienregistereintrag im August 2015 nach nur 2 Patienten abgebrochen. Die Ergebnisse dieser 2 Patienten wurden im Studienregister bisher nicht veröffentlicht.

Laufende Studien unklarer Relevanz

Wie in Abschnitt A3.1.2.2 dargestellt wurden durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern 2 laufende Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden kann. In der multizentrischen **DAMOCLES**(Does Applying More Oxygen Cure Lower Extremity Sores)-Studie [44,45] werden diabetische Patienten mit einem Fußulkus Wagner-Grad II–IV und einer peripheren Ischämie der unteren Extremitäten eingeschlossen. Entgegen den Angaben des Studienregistereintrags [44] und der Publikation des Studienprotokolls [45] wurde laut Newsletter vom November 2015 auf der Studien-Website [46] die Anzahl von einzuschließenden Patienten von ursprünglich geplanten 275 auf nunmehr 120 reduziert. Neben einer leitliniengerechten Standardwundversorgung erhält die Interventionsgruppe eine adjuvante HBO (5-mal/Woche mit 100 % Sauerstoff bei 2,5 ATA für jeweils 90 Minuten). Eine Sham-Behandlung der Kontrollgruppe erfolgt nicht. Die HBO wird nach Erreichen einer vollständigen Re-Epithelisierung des Ulkus oder alternativ nach 40 Sitzungen beendet. Die beiden primären Endpunkte (Anzahl an Majoramputationen und Wundverschlüssen) werden nach 3, 6 und nach 12 Monaten nach ITT analysiert. Laut Registereintrag [44] soll die Studie Ende 2016 abgeschlossen werden. Die Patientenrekrutierung ist gemäß Studien-Website (Stand: 17.03.2016) [46] inzwischen abgeschlossen worden.

Die doppelblinde Studie von **Smolle-Juettner** hingegen hat laut Studienregistereintrag [47] noch nicht mit der Rekrutierung der geplanten 80 Patienten mit chronischem DFS Wagner-Grad I-III begonnen. Diese sollen in 30 Sitzungen (5-mal/Woche) à 90 Minuten bei identischer Wundversorgung entweder 100 % Sauerstoff (2,4 Bar) oder in der Kontrollgruppe normale Raumluft (1,1 Bar) erhalten. Die vorgesehene Nachbeobachtungsdauer beträgt 12 Monate, nach denen die Ulkusheilung unter anderem anhand einer angiografisch gemessenen Indocyaningrün-Absorption beurteilt werden soll. Der Abschluss der Studie ist für Oktober 2017 vorgesehen.

A3.1.5 Studiendesign und Studienpopulationen

Für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung wurden insgesamt 9 randomisierte kontrollierte Studien als relevant identifiziert. Diese 9 Studien beinhalten insgesamt 543 Patienten, deren Durchschnittsalter in der Mehrzahl der Studien zwischen 56 und 72 Jahren lag. Deutlich jüngere Patienten finden sich in der Studie Khandelwal 2013 mit einem

mittleren Alter von rund 45 Jahren. Erhebliche Variationen zwischen den eingeschlossenen Patienten zeigen sich für die DFS-Schweregrade nach Wagner und die mittleren Ulkusgrößen zu Studienbeginn. Während die Studie Abidia 2003 ausschließlich Patienten mit Ulzera Wagner-Grad I oder II betrachtete, schlossen andere Studien nur höhere (III bis IV) oder gar sämtliche DFS-Schweregrade (I bis V) ein. Auch die mittleren Ulkusgrößen (zwischen 0,8 und 4,4 cm²) differierten zwischen den 5 Studien (Abidia 2003, Fedorko 2016, Kessler 2003, Löndahl 2010 und Ma 2013), die diese Daten berichten. Durchschnittliche Angaben zur Tiefe der Ulzera finden sich nur bei Abidia 2003 (2,3 mm in der HBO- und 1,6 mm in der Kontrollgruppe) und Fedorko 2016 (0,6 mm in beiden Gruppen), wobei die Einschlusskriterien bei Kessler 2003 eine Wundtiefe von weniger als 2 mm verlangten. Zudem werden in 6 der 9 Studien eine Infektion des Ulkus und / oder eine systemische Antibiotikatherapie vor Studienbeginn berichtet, von denen jeweils rund 25 % bis 100 % der Studienpopulation betroffen waren. Auch der Anteil an Patienten mit bestätigter Neuropathie und / oder peripherer Angiopathie differierte erheblich zwischen den Studien und wurde teils nur ungenau oder gar nicht berichtet.

Die HBO erfolgte in allen Studien in der Interventionsgruppe als zusätzliche Maßnahme zu einer Standardwundversorgung. Die Kontrollgruppe erhielt in allen Studien die jeweilige Standardwundversorgung. In den 3 Studien Abidia 2003, Fedorko 2016 und Löndahl 2010 erhielten die Kontrollgruppen zusätzlich zur Standardwundversorgung eine hyperbare Sham-Behandlung mit Raumluft, um sowohl die Patienten als auch die behandelnden und datenerhebenden Personen hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit zu verblinden. Die Standardwundversorgung beinhaltete neben einem regelmäßigen Verbandswechsel und einem Debridement des Ulkus auch eine systemische Antibiotikatherapie (bei Vorliegen einer Wundinfektion) und wurde für die jeweiligen Behandlungsgruppen als identisch beschrieben. Einzig in der Khandelwal-2013-Studie unterschied sich die Wundversorgung zwischen den Behandlungsarmen im Einsatz von antiseptischen Lösungen in der Kontrollgruppe. Details zu der Standardwundversorgung werden zumeist jedoch ebenso wenig wie die zugrunde liegenden Entscheidungsparameter für eine Minor- oder Majoramputation genannt. Eine Entlastung („Off-loading“) der betroffenen Extremität berichten nur 5 der 9 Studien (Abidia 2003, Fedorko 2016, Kessler 2003, Löndahl 2010, Ma 2013). In 5 der 9 Studien erfolgte die Behandlung ausschließlich stationär (Doctor 1992, Duzgun 2008, Faglia 1996, Kessler 2003 und Ma 2013). In 2 dieser 5 Studien (Kessler 2003 und Ma 2013) wurde der stationäre Aufenthalt allerdings ausschließlich zur Durchführung der Studienbehandlung genutzt und die Patienten beider Gruppen wurden direkt im Anschluss aus dem Krankenhaus entlassen. Die technischen Parameter der Überdruckbehandlung waren über die Mehrzahl der Studien hinweg vergleichbar. So erhielten alle HBO-Patienten 100 % Sauerstoff. Zudem lag der Luftdruck in den Ein- oder Mehrpersonenkammern regelhaft bei rund 2,5 ATA und die Behandlungsdauer je Sitzung zumeist bei 90 Minuten. Lediglich die Studien Doctor 1992 und Khandelwal 2013 wichen mit einer Dauer von 45 beziehungsweise 60 Minuten deutlich davon ab. Bei Doctor 1992 nutzte man zudem einen höheren Umgebungsdruck von 3 ATA und lag mit nur 4 durchgeführten HBO-Sitzungen über einen Zeitraum von 2 Wochen

deutlich unter der Anzahl der übrigen Studien, in denen die Patienten zwischen 20 und 45 Therapiesitzungen erhielten. Diese fanden zumeist etwa 5- bis 10-mal pro Woche statt und erstreckten sich über einen Behandlungszeitraum von bis zu 10 Wochen. Deutliche methodische Variationen im Studiendesign traten zudem in der Dauer der Nachbeobachtung und, damit einhergehend, zu den Auswertungszeitpunkten auf. Teils wurden die finalen Daten bereits unmittelbar nach Ende der zweiwöchigen Behandlungsdauer (Ma 2013) oder bei Entlassung aus dem Krankenhaus erhoben (Doctor 1992), teils endete die Nachbeobachtung für berichtete Daten erst nach durchschnittlich 92 Wochen (Duzgun 2008). Zwar plante Löndahl 2010 eine Nachbeobachtungsdauer von 24 Monaten, bisher konnten jedoch lediglich die Ergebnisse nach 12 Monaten identifiziert werden. Fedorko 2016 berichtet hingegen die Ergebnisse nach 12 Wochen, obwohl die Studie auf eine Nachbeobachtungsdauer von insgesamt 52 Wochen angelegt ist.

In den folgenden Tabellen 10 bis 14 werden die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Ebenso folgen eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen sowie eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewandten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien und Therapieparameter.

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nachbeobachtungszeit / Auswertungszeitpunkte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte ^a
Abidia 2003	RCT, verblindet (Patienten, Behandler, Datenerheber), parallel, monozentrisch, ambulante Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem ischämischen Ulkus der unteren Extremität	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 9) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit hyperbarer Raumluftherapie (Sham-Behandlung) (n = 9)	12 Monate / nach 15 und nach 30 Behandlungen, 6 Wochen nach der letzten Behandlung, nach 6 und 12 Monaten	England 04/1999–04/2001	<u>primär:</u> Wundverschluss <u>sekundär:</u> Amputation (Minor- und Majoramputation), gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Doctor 1992	RCT, nicht verblindet, parallel, monozentrisch, stationäre Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einer chronischen Fußläsion	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 15 ^b) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung (n = 15 ^b)	bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus / k. A.	Indien “over a period of 2 years”	Amputation (Minor- und Majoramputation), unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthaltsdauer
Duzgun 2008	RCT, nicht verblindet, parallel, monozentrisch, stationäre Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem Fußulkus	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 50) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung (n = 50)	92 (±12) Wochen (MW (±SD)) ^c / k. A.	Türkei 01/2002–12/2003 (Einschlusszeitraum)	<u>primär:</u> Wundverschluss <u>sekundär:</u> Amputation (Minor- und Majoramputation), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nachbeobachtungszeit / Auswertungszeitpunkte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte ^a
Faglia 1996	RCT, nicht verblindet (nur der Chirurg bei Entscheidung für / wider eine Majoramputation war verblindet), parallel, monozentrisch, stationäre Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem vorwiegend ischämischen Fußulkus	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 36) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung (n = 34)	vorab nicht festgelegt / bei erfolgreichem Wundverschluss oder Amputation	Italien 08/1993–08/1995	<u>primär:</u> Majoramputation <u>sekundär:</u> Minoramputation, unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthaltsdauer
Fedorko 2016	RCT, verblindet (Patienten, Behandler, Datenerheber), parallel, monozentrisch, ambulante Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem chronischen Fußulkus	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 51) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit hyperbarer Raumlufttherapie (Sham-Behandlung) (n = 56)	52 Wochen ^d / nach 12 und 52 Wochen nach Studienbeginn	Kanada 09/2009–05/2012	<u>primär:</u> Amputation (Minor- und Majoramputation) <u>sekundär:</u> Wundverschluss, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nachbeobachtungszeit / Auswertungszeitpunkte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte ^a
Kessler 2003	RCT, nicht verblindet (nur der die Wunde auswertende Arzt war verblindet), parallel, monozentrisch, stationäre Behandlung (mit ambulanter Nachbeobachtung)	erwachsene Diabetespatienten mit einem nicht ischämischen chronischen Fußulkus	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 15) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung (n = 13)	30 Tage / nach 15 und 30 Tagen nach Studienbeginn	Frankreich 01/1999–01/2000	Wundverschluss, unerwünschte Ereignisse
Khandelwal 2013	RCT, nicht verblindet, parallel, monozentrisch, ambulante oder stationäre Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem fortgeschrittenen Fußulkus	<u>Intervention 1:</u> Standardwundversorgung (ohne antiseptische Wundversorgung) in Kombination mit HBO (n = 20) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung mit antiseptischer Wundbehandlung (EUSOL, Wasserstoff-Peroxid und Povidon-Iod) (n = 20) <u>Vergleich 2:</u> Standardwundversorgung mit einem topisch aufgetragenen thrombozytären Wachstumsfaktor-Gel (n = 20) ^c	10 Wochen oder bis zum Wundverschluss / nach 10 Wochen nach Studienbeginn	Indien 12/2007–03/2009	<u>primär:</u> Wundverschluss <u>sekundär:</u> Amputation

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Nachbeobachtungszeit / Auswertungszeitpunkte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte ^a
Löndahl 2010	RCT, doppelblind (Patienten, Behandler, Datenerheber), parallel, monozentrisch, ambulante Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem chronischen Fußulkus	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 49) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit hyperbarer Raumlufttherapie (Sham-Behandlung) (n = 45)	24 Monate ^f / nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 ^f Monaten nach 1. HBO	Schweden 06/2002–06/2009	<u>primär:</u> Wundverschluss <u>sekundär:</u> Amputation (Minor- und Majoramputation), Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Ma 2013	RCT, nicht verblindet, parallel, monozentrisch, stationäre Behandlung	erwachsene Diabetespatienten mit einem chronischen Fußulkus	<u>Intervention:</u> Standardwundversorgung in Kombination mit HBO (n = 18) <u>Vergleich:</u> Standardwundversorgung (n = 18)	14 Tage / nach 7 und 14 Tagen nach Studienbeginn	China 01/2010–01/2012	Wundverschluss, Amputation ^g , Mortalität ^g , unerwünschte Ereignisse
<p>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.</p> <p>b: Die Studie berichtet nicht explizit über die Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe, sondern nur, dass in Summe 30 Patienten eingeschlossen wurden. Unter der Annahme einer gleichmäßigen Aufteilung wurde die Anzahl an Patienten je Gruppe mit 15 beziffert.</p> <p>c: Die mittlere Nachbeobachtungsdauer wurde nur gruppenübergreifend angegeben. Die angegebene Streuung wurde aus dem Kontext als SD extrahiert. In der Studie wurde die Streuung nicht explizit als SD gekennzeichnet.</p> <p>d: Für den Auswertungszeitpunkt nach 52 Wochen wurden bisher keine Ergebnisse identifiziert. Lediglich für die Auswertung nach 12 Wochen liegen Daten vor.</p> <p>e: Dieser Behandlungsarm blieb für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt.</p> <p>f: Für den Auswertungszeitpunkt nach 24 Monaten wurden bisher keine Ergebnisse identifiziert. Lediglich für die Auswertung nach 12 Monaten liegen Daten vor.</p> <p>g: Die Endpunkte Mortalität und Amputation werden lediglich als unerwünschtes Ereignis berichtet.</p> <p>EUSOL: Edinburgh University Solution of Lime; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	Anzahl Pat. N	Alter [Jahre] MW (SD bzw. Spanne)	Anteil Männer n (%)	Wagner-Grad n (%)	Größe des Ulkus [cm ²] MW (SD bzw. Spanne)	Tiefe des Ulkus [mm] MW (SD bzw. Spanne)	Dauer des Ulkus [Monate] MW (SD bzw. Spanne)	Anzeichen Infektion bzw. Antibiotikabehandlung n (%)	TcPO ₂ am Fußrücken [mmHg] MW (SD)	Pat. mit peripherer Neuropathie / Angiopathie n (%)	Pat. mit früherem Ulkus / Minoramputation n (%)
Abidia 2003	18										
Standardwundversorgung mit HBO	8 ^a	72 (12,6)	6 (75 ^b)	I: 0 (0) II: 8 (100 ^b)	Median: 1,1 (0,1–8,2) ^c	Median: 2,3 (0,5–4)	Median: 6 (2–18)	3 (37,5 ^d)	46 (15)	k. A. ^e / 8 (100) ^f	3 (37,5 ^d) / 1 (12,5 ^d)
Standardwundversorgung mit hyperbarer Raumluft (Sham-Behandlung)	8 ^a	70 (6,6)	3 (37,5 ^b)	I: 1 (12,5 ^b) II: 7 (87,5 ^b)	Median: 0,8 (0,2–8,7) ^c	Median: 1,6 (0,5–4)	Median: 9 (3–60)	2 (25 ^d)	43 (19)	k. A. ^e / 8 (100) ^f	4 (50 ^d) / 2 (25 ^d)
Doctor 1992	30										
Standardwundversorgung mit HBO	15 ^g	56,2 (45–70)	k. A. (75 ^d)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^h	k. A.	k. A. (17) / k. A. (13 ⁱ)	k. A. / k. A.
Standardwundversorgung	15 ^g	59,8 (48–70)	k. A. (66,7 ^d)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^h	k. A.	k. A. (21) / k. A. (21 ⁱ)	k. A. / k. A.
Duzgun 2008	100										
Standardwundversorgung mit HBO	50	58,1 (11)	37 (74)	II: 6 (12) III: 19 (38) IV: 25 (50)	k. A.	k. A.	≥ 4 Wochen ^f	50 (100) ^f	k. A.	k. A.	k. A.
Standardwundversorgung	50	63,3 (9,2)	27 (54)	II: 12 (24) III: 18 (36) IV: 20 (40)	k. A.	k. A.	≥ 4 Wochen ^f	50 (100) ^f	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	Anzahl Pat. N	Alter [Jahre] MW (SD bzw. Spanne)	Anteil Männer n (%)	Wagner-Grad n (%)	Größe des Ulkus [cm ²] MW (SD bzw. Spanne)	Tiefe des Ulkus [mm] MW (SD bzw. Spanne)	Dauer des Ulkus [Monate] MW (SD bzw. Spanne)	Anzeichen Infektion bzw. Antibiotikabehandlung n (%)	TcPO ₂ am Fußrücken [mmHg] MW (SD)	Pat. mit peripherer Neuropathie / Angiopathie n (%)	Pat. mit früherem Ulkus / Minoramputation n (%)
Faglia 1996	70										
Standardwundversorgung mit HBO	35 ^j	61,7 (10,4)	27 (77,1)	II: 4 (11,5) III: 9 (25,7) IV: 22 (62,8)	k. A.	k. A.	k. A.	32 (91,4)	23,3 (10,6)	35 (100) / k. A. ^k	9 (25,7) / 6 (17,1)
Standardwundversorgung	33 ^j	65,6 (9,1)	21 (63,6)	II: 5 (15,2) III: 8 (24,2) IV: 20 (60,6)	k. A.	k. A.	k. A.	28 (84,8)	21,3 (10,7)	≥ 31 (≥ 93) ^l / k. A. ^k	12 (36,4) / 10 (30,3)
Fedorko 2016	107										
Standardwundversorgung mit HBO	49 ^m	61 (12) ⁿ	31 (63)	II: 23 (46,9) III: 22 (44,9) IV: 4 (8,2)	3,8 (4,8) (0–19,6)	0,6 (1,3) (0–9,0)	235 Tage (227 Tage) (28–1080 Tage)	k. A.	k. A.	k. A. / 6 (12,2) ^o	k. A. / 3 (6) ^p
Standardwundversorgung mit hyperbarer Raumluft (Sham-Behandlung)	54 ^m	62 (12)	38 (70)	II: 23 (42,6) III: 29 (53,7) IV: 2 (3,7)	3,6 (5,7) (0,1–26,9)	0,6 (0,7) (0–4,5)	336 Tage (528 Tage) (28–3650 Tage)	k. A.	k. A.	k. A. / 7 (13) ^o	k. A. / 4 (7) ^p

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	Anzahl Pat. N	Alter [Jahre] MW (SD bzw. Spanne)	Anteil Männer n (%)	Wagner-Grad n (%)	Größe des Ulkus [cm ²] MW (SD bzw. Spanne)	Tiefe des Ulkus [mm] MW (SD bzw. Spanne)	Dauer des Ulkus [Monate] MW (SD bzw. Spanne)	Anzeichen Infektion bzw. Antibiotikabehandlung n (%)	TcPO ₂ am Fußrücken [mmHg] MW (SD)	Pat. mit peripherer Neuropathie / Angiopathie n (%)	Pat. mit früherem Ulkus / Minoramputation n (%)
Kessler 2003	28										
Standardwundversorgung mit HBO	14 ^d	60,2 (9,7)	10 (71 ^d)	I: k. A. ^f II: k. A. ^f III: k. A. ^f	2,3 (2,2)	< 2mm ^f	≥ 3 ^f	8 (57,1) ^r	45,6 (18,1)	14 (100) / 0	k. A. / k. A.
Standardwundversorgung	13	67,6 (10,5)	9 (69,2 ^d)	I: k. A. ^f II: k. A. ^f III: k. A. ^f	2,8 (2,4)	< 2mm ^f	≥ 3 ^f	9 (69,2) ^r	45,2 (24,2)	13 (100) / 0	k. A. / k. A.
Khandelwal 2013	60 ^s										
Standardwundversorgung mit HBO	20	43,8 (9,4 ^l)	10 (50 ^d)	III: k. A. ^f IV: k. A. ^f	k. A.	k. A.	≥ 8 Wochen ^f	k. A.	k. A.	k. A. / k. A.	k. A. / k. A.
antiseptische Wundversorgung	20	45 (7,6 ^l)	11 (55 ^d)	III: k. A. ^f IV: k. A. ^f	k. A.	k. A.	≥ 8 Wochen ^f	k. A.	k. A.	k. A. / k. A.	k. A. / k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	Anzahl Pat. N	Alter [Jahre] MW (SD bzw. Spanne)	Anteil Männer n (%)	Wagner-Grad n (%)	Größe des Ulkus [cm ²] MW (SD bzw. Spanne)	Tiefe des Ulkus [mm] MW (SD bzw. Spanne)	Dauer des Ulkus [Monate] MW (SD bzw. Spanne)	Anzeichen Infektion bzw. Antibiotikabehandlung n (%)	TcPO ₂ am Fußrücken [mmHg] MW (SD)	Pat. mit peripherer Neuropathie / Angiopathie n (%)	Pat. mit früherem Ulkus / Minoramputation n (%)
Löndahl 2010	94										
Standardwundversorgung mit HBO	49	Median: 69 (37–95)	38 ^d (78)	I: 0 II: 12 ^d (24) III: 25 ^d (51) IV: 12 ^d (24) V: 0	Median: 3,1 (0,6–55)	k. A.	Median: 9 (3–44)	32 ^d (65) ^u	k. A.	k. A. / k. A. ^v	k. A. / 16 ^d (32) (Major: 7 ^d (14))
Standardwundversorgung mit hyperbarer Raumluft (Sham-Behandlung)	45	Median: 68 (28–86)	38 ^d (84)	I: 0 II: 12 ^d (27) III: 28 ^d (62) IV: 5 ^d (11) V: 0	Median: 2,8 (0,6–39)	k. A.	Median: 10 (3–39)	33 ^d (73) ^u	k. A.	k. A. / k. A. ^v	k. A. / 21 ^d (47) (Major: 3 ^d (7))
Ma 2013	36										
Standardwundversorgung mit HBO	18	59,8 (6,5)	11 (61,1 ^d)	I: 4 (22,2) II: 4 (22,2) III: 10 (55,6)	4,2 (1,0)	k. A.	11,3 (8,5)	10 (55,6) ^u	37,1 (5,2)	k. A. / k. A. ^w	k. A. / k. A.
Standardwundversorgung	18	60,4 (5,6)	12 (66,7 ^d)	I: 5 (27,8) II: 6 (33,3) III: 7 (38,9)	4,4 (1,0)	k. A.	14,3 (11,6)	7 (38,9) ^u	35,6 (4,9)	k. A. / k. A. ^w	k. A. / k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

<p>a: Von den 18 randomisierten Patienten wurden insgesamt nur 16 Patienten ausgewertet (1 Patient der HBO-Gruppe brach aus persönlichen Gründen ab; 1 Patient aus der Kontrollgruppe erhielt eine vaskuläre Notfall-OP), sodass nur 8 Patienten je Gruppe ausgewertet wurden.</p> <p>b: Es ist unklar, ob sich die Angaben auf die jeweils 8 ausgewerteten oder 9 randomisierten Patienten einer Behandlungsgruppe beziehen. Die relativen Angaben in der Tabelle sind eigene Berechnungen unter der Annahme von jeweils 8 Patienten.</p> <p>c: eigene Umrechnung von mm² in cm²</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: In der Messung der Pallästhesie mithilfe eines Biothesiometers zeigte sich für die HBO-Gruppe ein Mittelwert von 47 V (SD: 16,2) und für die Kontrollgruppe von 55 V (SD: 13,7).</p> <p>f: Diese Angaben wurde ausschließlich in den Einschlusskriterien berichtet.</p> <p>g: Die Studie berichtet nicht explizit über die Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe, sondern nur, dass in Summe 30 Patienten eingeschlossen wurden. Unter der Annahme einer gleichmäßigen Aufteilung wurde die Anzahl an Patienten je Gruppe mit 15 beziffert.</p> <p>h: Es werden lediglich positive Wundkulturen und die Art und Dauer der Antibiotikatherapie berichtet. Die Anzahl der betroffenen Patienten kann daraus nicht abgeleitet werden.</p> <p>i: Anteil der Patienten ohne normalen distalen Puls zu Studienbeginn</p> <p>j: Von den 70 randomisierten Patienten wurden insgesamt nur 68 Patienten ausgewertet (1 Patient der HBO-Gruppe lehnte die Behandlung ab und 1 Patient aus der Kontrollgruppe starb nach 6 Tagen aufgrund eines akuten Schlaganfalls), sodass insgesamt nur 68 Patienten ausgewertet wurden.</p> <p>k: In der HBO-Gruppe zeigte sich für den ABI ein Mittelwert von 0,65 (SD: 0,28) und in der Kontrollgruppe von 0,64 (SD: 0,25).</p> <p>l: In der Studie werden Angaben zum Anteil der Patienten gemacht, bei denen eine sensomotorische Neuropathie, ein vermindertes Vibrationsempfinden und / oder eine autonome Neuropathie festgestellt wurde. Es werden jedoch keine Angaben gemacht, bei welchem Anteil generell eine Neuropathie bestand.</p> <p>m: Von den 107 randomisierten Patienten wurden 103 Patienten entsprechend der Zuteilung behandelt und ausgewertet. 1 Patient der HBO-Gruppe und 2 Patienten aus der Kontrollgruppe zogen ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurück. Bei 1 Patienten der HBO-Gruppe trat ein Fehler in der Randomisierung auf.</p> <p>n: Der angegebene Mittelwert basiert auf den Daten von nur 47 der 49 ausgewerteten Patienten.</p> <p>o: Es wird nur die Anzahl der Patienten mit einer früheren peripher-arteriellen Revaskularisation angegeben.</p> <p>p: Es wird nur die gesamte Anzahl der früheren Amputationen berichtet. Darin könnten auch Majoramputationen der jeweils zweiten Extremität enthalten sein.</p> <p>q: Einer der 15 Patienten, die der HBO-Gruppe zugeteilt worden waren, brach die Studienteilnahme nach einem Barotrauma der Ohren vorzeitig ab, sodass nur 14 Patienten ausgewertet wurden.</p> <p>r: Entgegen der angegebenen Antibiotikatherapie wurden in diese Studie explizit nur Patienten ohne klinische Zeichen einer lokalen Infektion eingeschlossen.</p> <p>s: Die Studienpopulation von 60 Patienten umfasst auch die 20 Patienten des dritten Behandlungsarms (Wundversorgung mit lokal applizierten Wachstumsfaktoren), der für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt blieb.</p> <p>t: Angegebene Werte wurden aus dem Kontext als SD extrahiert. Eine explizite Benennung in der Studie erfolgte jedoch nicht.</p> <p>u: Es wird nicht explizit von Zeichen einer lokalen Wundinfektion berichtet, sondern von einer systemischen Antibiotikatherapie zu Studienbeginn.</p> <p>v: In der HBO-Gruppe zeigte sich für den TBP ein Median von 50 mmHg (Spanne: 5–130) und in der Kontrollgruppe von 55 mmHg (15–160).</p> <p>w: Gemäß den Einschlusskriterien muss der Puls an den unteren Extremitäten normal palpierbar sein. Zudem darf der Patient keine pathologischen Dopplerbefunde an den Unterschenkeln beziehungsweise einen TcPO₂ von < 30 mmHg auf dem Fußrücken aufweisen.</p> <p>ABI: Knöchel-Arm-Index; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten; OP: Operation; Pat.: Patienten; SD: Standardabweichung; TBP: Zehenblutdruck; TcPO₂: transkutaner Sauerstoffpartialdruck; V: Volt</p>
--

Tabelle 12: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Abidia 2003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ ischämisches Ulkus der unteren Extremitäten mit einem maximalen Durchmesser von > 1 und ≤ 10 cm ▪ fehlende Anzeichen einer Heilung trotz einer optimalen medizinischen Behandlung seit mehr als 6 Wochen ▪ eine durch einen ABI < 0,8 (oder GTPI < 0,7) bestätigte pAVK 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ geplante Gefäß-Operationen, Angioplastien oder Thrombolysen
Doctor 1992	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ chronische Fußläsion 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -
Duzgun 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ infizierte diabetische Fußläsion seit mindestens 4 Wochen bei adäquater lokaler und systemischer Wundversorgung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bestehende Kontraindikationen zur HBO
Faglia 1996	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ diabetisches Fußulkus Wagner-Grad II bei großer Wundfläche und Infektion mit verzögerter Wundheilung nach einer ambulanten Wundbehandlung von 30 Tagen ▪ diabetisches Fußulkus Wagner-Grad III–IV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -
Fedorko 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ diabetisches Fußulkus Wagner-Grad II–IV seit ≥ 4 Wochen bei vorheriger Wundbehandlung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ drohende Notfallamputation (bedingt durch eine andauernde oder verschlimmerte Infektion) ▪ pAVK mit möglicher Indikation für eine operative Revaskularisation ▪ Revaskularisation in den vorangegangenen 3 Monaten
Kessler 2003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ chronisches Fußulkus Wagner-Grad I–III ▪ Ulkustiefe < 2 mm ▪ fehlende Wundheilung seit ≥ 3 Monaten trotz stabilisierter Glykämie ▪ keine klinisch relevante lokale Infektion ▪ ausreichende Maßnahmen zur Verminderung der mechanischen Belastung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ -

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Khandelwal 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ diabetisches Fußulkus seit ≥ 8 Wochen und einem Ulkus-Grad III–IV (nach der International Association of Enterostomal therapy classification) ▪ keine bestehende vaskuläre Insuffizienz der proximal zu dem Ulkus gelegenen großen und mittelgroßen Arterien 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ungenügend eingestellter Diabetes mellitus ▪ ausgeprägtes Gangrän des Fußes ▪ bestehende multiple Ulzera
Löndahl 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ akutes Fußulkus Wagner-Grad I–V auf oder unterhalb des Fußknöchels seit > 3 Monaten ▪ Behandlung in einer Diabetes-Fuß-Klinik seit ≥ 2 Monaten ▪ adäquate distale Perfusion oder nicht rekonstruierbare periphere vaskuläre Erkrankung ▪ Ausschluss weiterer vaskulärer Interventionen durch einen Gefäßchirurgen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bestehende Kontraindikationen zur HBO
Ma 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ mindestens eine Läsion aller Hautschichten unterhalb des Fußknöchels Wagner-Grad \leq III seit > 3 Monaten und eine Standardbehandlung dieser Läsion(en) seit > 2 Monaten ▪ normale Palpation des arteriellen Pulses an den unteren Extremitäten ▪ Normalbefund bei der Doppleruntersuchung der Unterschenkel 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Läsionen Wagner-Grad $> III$ ▪ TcPO₂ auf dem Fußrücken < 30 mmHg
ABI: Knöchel-Arm-Index; GTPI: great toe-brachial index; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; TcPO ₂ : transkutaner Sauerstoffpartialdruck		

A3.1.6 Charakterisierung der Interventionen

Tabelle 13: Anzahl und Intensität der HBO-Sitzungen

Studie	Anzahl Sitzungen	Frequenz	Behandlungszeitraum	Dauer / Sitzung	Druck	Druckkammer
Abidia 2003 ^a	30	5-mal/Woche	6 Wochen ^b	90 Minuten	2,4 ATA	MP
Doctor 1992	4	2-mal/Woche	2 Wochen	45 Minuten	3,0 ATA	EP
Duzgun 2008	30–45 ^c	10- bis 11-mal/Woche ^c	20–30 Tage	90 Minuten	2–3 ATA	EP
Faglia 1996	38 ± 8 ^d	5- bis 7-mal/Woche	k. A.	90 Minuten	2,2–2,5 ATA ^e	MP
Fedorko 2016 ^f	30 ^g	5-mal/Woche	6 Wochen	90 Minuten	2,49 ^h ATA	EP
Kessler 2003	20	10-mal/Woche	2 Wochen	90 Minuten	2,5 ATA	MP
Khandelwal 2013	(maximal) 30 ⁱ	3- bis 7-mal/Woche	10 Wochen ⁱ	60 Minuten	2,5 ATA	EP
Löndahl 2010 ^a	(maximal) 40 ^j	5-mal/Woche	8 (maximal 10) Wochen	85 Minuten	2,5 ATA	MP
Ma 2013	20	10-mal/Woche	2 Wochen	90 Minuten	2,5 ATA	MP

a: Die Kontrollgruppe erhielt eine Sham-Behandlung mit denselben Therapieparametern wie die HBO-Gruppe. Anstelle des 100 % Sauerstoffs atmete die Kontrollgruppe normale Raumluft ein.

b: Hierbei handelt es sich um eine eigene Berechnung anhand der Information, dass die 30 Sitzungen 5-mal/Woche erfolgten.

c: Hierbei handelt es sich um eine eigene Berechnung anhand der Information, dass die Therapie 20 bis 30 Tage dauerte und täglich abwechselnd 1 beziehungsweise 2 Behandlung(en) erfolgte(n).

d: Der angegebene Wert wurde aus dem Kontext als SD extrahiert, jedoch findet sich keine explizite Benennung in der Studie.

e: In der 1. Behandlungsphase erfolgte die HBO täglich bei 2,5 ATA, in der 2. Phase bei 2,2–2,4 ATA 5-mal/Woche. Die Dauer der beiden Phasen wird nicht berichtet.

f: In dieser Studie erhielt die Kontrollgruppe eine Sham-Behandlung mit derselben Therapiefrequenz und -dauer wie die HBO-Gruppe. Anstelle des 100%igen Sauerstoffs atmete die Kontrollgruppe normale Raumluft mit 27 % Sauerstoff ein und der Druck in der Kammer lag lediglich bei 125 kPa (entspricht gemäß eigener Berechnung etwa 1,27 ATA).

g: Laut Methodenbeschreibung der Ergebnispublikation [28] und des Studienprotokolls [29] waren für jeden Patienten jeweils 30 Sitzungen vorgesehen. 61 % der HBO- und 76 % der Kontrollgruppe durchliefen jedoch mindestens 30 Überdruckbehandlungen, wohingegen 20 % der HBO- beziehungsweise 7 % der Kontrollgruppe weniger als 11 Überdruckbehandlungen erhielten.

h: Hierbei handelt es sich um eine eigene Berechnung anhand der Information, dass der Kammerdruck während der Behandlung 244 kPa betrug.

i: Erfolgte ein vollständiger Wundverschluss vor Ablauf der 30 Sitzungen, wurde die Behandlung gestoppt.

j: Insgesamt wurden 3225 hyperbare (HBO- und Sham-)Behandlungen durchgeführt. Hieraus lässt sich bei 94 randomisierten Patienten eine durchschnittliche Anzahl von jeweils rund 34 Behandlungen ableiten.

ATA: absolute technische Atmosphäre; EP: Einzelpersonen-Druckkammer; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; kPa: Kilopascal; MP: Mehrpersonen-Druckkammer; SD: Standardabweichung

Tabelle 14: Charakterisierung der Standardwundversorgung

Studie	Standardwundversorgung für die HBO- und Kontrollgruppe	
Abidia 2003	<p><u>Wundversorgung:</u> Entlastung, aggressives Debridement, Wundauflagen für ein feuchtes Wundmilieu.</p> <p><u>Antibiotische Behandlung:</u> Indikation für eine Antibiotikatherapie bei klinischen Anzeichen einer Infektion.</p>	
Doctor 1992	<p><u>Wundversorgung:</u> Konventionelle Wundversorgung mit operativer Abszessspaltung / -drainage und Debridement sowie mit einer Wundauflage mit Eusol (1,25 % w/v Borsäure und 1,25 % w/v Bleichpulver) und / oder Glycerin-Acridflavin.</p> <p>Bei vorliegenden Gangränen / aufsteigenden Infektionen oberhalb des Knöchels erfolgte eine Amputation des Fußes.</p> <p><u>Antibiotische Behandlung:</u> Cephalosporine und / oder Aminoglykoside in Kombination mit Metronidazol für 3 Tage. Indikation nicht berichtet.</p>	
Duzgun 2008	<p><u>Wundversorgung:</u> Standardwundversorgung mit täglichem Verbandwechsel und lokalem Debridement (bettseitig und / oder im OP).</p> <p><u>Antibiotische Behandlung:</u> spezifische Antibiotikatherapie nach Antibiogramm.</p>	
Faglia 1996	<p><u>Wundversorgung:</u> Zu Beginn abhängig vom Wundstatus 1- bis 2-mal täglich Standardwundversorgung mit großflächigem Debridement, topischem Antimikrobiotikum und wattierten okklusiven Wundauflagen. Während Granulationsphase erfolgte die Wundbehandlung alle 2 Tage.</p> <p><u>Antibiotische Behandlung:</u> Wundabstrich und standardmäßige Gabe eines Breitbandantibiotikums nach stationärer Aufnahme; anschließend gegebenenfalls spezifische Antibiotikatherapie, bis wöchentlicher Wundabstrich negativ.</p> <p><u>Angiopathiebehandlung:</u> Prostazyklingabe, Arteriografie und gegebenenfalls PTA beziehungsweise BPG bei Pat. mit ABI < 0,9 und / oder TcPO₂ < 50 mmHg.</p>	
Fedorko 2016	<p><u>Wundversorgung:</u> Infektionskontrolle, Debridement, Maßnahmen zur Druckentlastung des betroffenen Fußes, Wundauflagen für eine spezielle Wundversorgung.</p> <p><u>Antibiotische Behandlung:</u> keine Angaben.</p>	
Kessler 2003	<p><u>Wundversorgung:</u> Entlastung des Ulkus durch Vorfußentlastungsschulze.</p> <p><u>Antibiotische Behandlung:</u> bei chronischen Infektionen, spezifische Antibiotikatherapie gemäß den mikrobiologischen Testergebnisse.</p>	
Khandelwal 2013 ^a	<p><u>Wundversorgung (HBO-Gruppe):</u> Debridement „von Zeit zu Zeit“; Wunde wurde ausschließlich mit physiologischer Kochsalzlösung ohne jegliche Antiseptika behandelt.</p> <p><u>Antibiotische Behandlung (beide Behandlungsgruppen):</u> spezifische Antibiotikatherapie gemäß den Bakterienkulturen aus Eiter.</p>	<p><u>Wundversorgung (Kontrollgruppe mit antiseptischen Wundauflagen):</u> Nach initialem operativem Debridement täglicher Verbandwechsel mit Fußbad in Hypochlorit-(EUSOL-)Lösung in Standardkonzentration für 30 Minuten. Anschließend Wundreinigung mit Hypochlorit-Lösung, Wasserstoffperoxid (H₂O₂) und Povidon-Iod sowie Wundabdeckung mit kochsalzgetränkter Gaze und sekundärer Wundauflage.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Standardwundversorgung (Fortsetzung)

Studie	Standardwundversorgung für die HBO- und Kontrollgruppe
Löndahl 2010	<p><u>Wundversorgung:</u> reguläre Behandlung in der Diabetes-Fuß-Klinik (inkl. Revaskularisation, Debridement, Druckentlastung des betroffenen Fußes durch Entlastungsschuhe, einen Voll-Kontakt-Gips oder spezielle orthotische Vorrichtungen, Blutzuckereinstellung).</p> <p><u>Antibiotische Behandlung:</u> Reguläre Behandlung auftretender Infektionen in der Diabetes-Fuß-Klinik mit lokalen oder systemischen Antibiotika bei klinischen Anzeichen einer oberflächlichen oder tiefen Infektion. Bei radiologisch indizierter Osteitis erfolgte die Antibiotikatherapie über mindestens 3 Monate.</p>
Ma 2013	<p><u>Wundversorgung:</u> Standardwundversorgung mit Entlastung und speziellem Schuhwerk. Täglicher Verbandswechsel mit Curettage oder Debridement, Wundreinigung mit steriler Kochsalzlösung, Verwendung von silberimprägnierten Wundauflagen (bei Wundinfektion des Ulkus) beziehungsweise saugfähigen Baumwollwundauflagen (bei Ulkus ohne Wundinfektion).</p> <p><u>Antibiotische Behandlung:</u> standardmäßig orale spezifische Antibiotikatherapie gemäß den Ergebnissen der Bakterienkulturen und Resistenztestungen.</p>
<p>a: Die Studie Khandelwal 2013 untersuchte 3 Behandlungsarme. Der dritte Behandlungsarm mit rekombinanten humanen thrombozytären Wachstumsfaktoren (rhPDGF) zur Wundversorgung blieb für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt. Auf eine Darstellung der Details dieser Wundversorgung wurde deshalb verzichtet.</p> <p>ABI: Knöchel-Arm-Index; ATA: absolute technische Atmosphäre; rhPDGF: recombinant human platelet derived growth factor; BPG: Anlage eines Gefäßbypasses; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; EUSOL: Edinburgh University Solution of Lime; MW: Mittelwert; OP: Operationssaal; Pat.: Patienten; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; SD: Standardabweichung; TcPO₂: transkutaner Sauerstoffpartialdruck; w/v: Massenkonzentration</p>	

A3.1.7 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird in der folgenden Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	
Abidia 2003	unklar ^a	unklar ^b	ja	ja	unklar ^c	ja	hoch
Doctor 1992	unklar ^a	unklar ^d	nein ^e	unklar ^f	unklar ^c	nein ^g	hoch
Duzgun 2008	unklar ^a	unklar ^d	nein ^e	unklar ^f	unklar ^c	ja	hoch
Faglia 1996	unklar ^a	ja ^h	nein ^e	nein ⁱ	unklar ^c	ja	hoch
Fedorko 2016	ja	ja	ja	ja	unklar ^j	ja	niedrig
Kessler 2003	unklar ^a	unklar ^d	nein ^e	unklar ^f	unklar ^c	ja	hoch
Khandelwal 2013	unklar ^a	unklar ^d	nein ^e	unklar ^f	nein ^{c, k}	nein ^l	hoch
Löndahl 2010	ja	unklar ^b	ja	ja	unklar ^m	ja	niedrig
Ma 2013	unklar ^a	unklar ^d	nein ^e	unklar ^f	unklar ^c	ja	hoch

a: unzureichende Angaben, wie die Randomisierungssequenz genau erstellt wurde
b: keine Angaben, ob Umschläge sequenziell nummeriert und / oder blickdicht waren
c: kein Studienregistereintrag oder Studienprotokoll verfügbar
d: unzureichende Angaben, ob und wie eine verdeckte Zuteilung gewährleistet wurde
e: Die Kontrollgruppe erhielt keine hyperbare Therapie mit normaler Raumluft (Sham-Behandlung) zur Verblindung. Darüber hinaus wurden keine Angaben zu einer möglichen Verblindung der Patienten gemacht.
f: keine Angaben, ob und / oder wie die behandelnden Personen verblindet wurden
g: Die Studie berichtet nicht über die Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe, sondern nur, dass in Summe 30 Patienten randomisiert wurden.
h: Auf Nachfrage bei den Autoren wurde mitgeteilt, dass die Zuteilung via Randomisierungstabelle über eine weitere Person erfolgte, die nicht in die Behandlung involviert war.
i: Auf Nachfrage bei den Autoren wurde mitgeteilt, dass den behandelnden Personen die Gruppenzugehörigkeit der Patienten bekannt war.
j: Anders als im Studienprotokoll und Studienregistereintrag vorgesehen werden die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Ergebnispublikation nicht berichtet. Laut Rückmeldung auf die Autorenanfrage liegen die Daten vor, sind jedoch noch nicht ausgewertet. Darüber hinaus konnten keine Ergebnisse für den vorab geplanten Auswertungszeitpunkt nach 52 Wochen identifiziert werden.
k: Im Titel und Hintergrundeil wird die Amputation als Endpunkt aufgeführt, in den Methoden oder Ergebnissen jedoch nicht davon berichtet.
l: Unterschiede in der Verwendung von Antiseptika in der Wundversorgung zwischen den betrachteten Behandlungsgruppen
m: Anders als im Studienprotokoll vorgesehen werden die Daten zur kardiovaskulären Morbidität in der Ergebnispublikation nicht berichtet. Zudem konnten keine Ergebnisse für den vorab geplanten Auswertungszeitpunkt nach 24 Monaten identifiziert werden.

A3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Im Folgenden werden zu jedem Endpunkt die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die daraus abgeleitete Ergebnissicherheit der Ergebnisse des jeweiligen Endpunkts dargestellt. Zudem erfolgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse, die metaanalytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse (sofern möglich) und die Effektaussagen nach Ableitung der Beleglage.

A3.2.1 Mortalität

A3.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Mortalität

Nur 2 der 9 eingeschlossenen Studien berichten Ergebnisse zur Mortalität (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17).

Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Mortalität

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Abidia 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Doctor 1992	Endpunkt nicht berichtet					
Duzgun 2008	Endpunkt nicht berichtet					
Faglia 1996	Endpunkt nicht berichtet					
Fedorko 2016	Endpunkt nicht berichtet					
Kessler 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Khandelwal 2013	Endpunkt nicht berichtet					
Löndahl 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ma 2013	hoch	unklar ^a	ja	unklar ^b	ja	hoch
a: keine Angaben, ob und, wenn ja, wie die endpunkterhebenden Personen verblindet wurden b: Der Endpunkt Mortalität wurde in den Ergebnissen (als unerwünschtes Ereignis), nicht aber in den Methoden berichtet. ITT: Intention to treat						

A3.2.1.2 Ergebnisse zur Mortalität

Tabelle 17: Ergebnisse zur Mortalität

Studie / Auswertungszeit punkt	HBO		Vergleich		HBO vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert
Löndahl 2010	49		45			
nach 12 Monaten:		1 (2,0 ^a)		3 (6,7 ^a)	k. A.	0,298 ^{a, b}
Ma 2013 ^c	18		18			
nach 2 Wochen:		0 (0)		0 (0)	k. A.	k. A.

a: eigene Berechnung
b: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [56])
c: Der Endpunkt Mortalität wird lediglich als unerwünschtes Ereignis berichtet.
CSZ: Criterion z for the chi-squared test; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; KI: Konfidenzintervall;
N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen

Da in der Studie Ma 2013 innerhalb der zweiwöchigen Studiendauer keine Todesfälle auftraten (siehe Tabelle 17) und sich somit kein Behandlungseffekt ergab, der zu einem anderen Ergebnis der metaanalytischen Zusammenfassung geführt hätte als das alleinige Ergebnis von Löndahl 2010, wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse dieses Endpunkts verzichtet. Die einzige Studie mit berichteten Ereignissen (Löndahl 2010) zeigt für die Mortalität keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,298$) nach 12 Monaten. Daraus konnte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen abgeleitet werden.

A3.2.2 Morbidität

A3.2.2.1 Wundverschluss

A3.2.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Wundverschluss

Der Endpunkt Wundverschluss wird in 7 Studien berichtet (siehe Tabelle 18 und Tabelle 19).

Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Wundverschluss

Studie	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs-potenzial auf Endpunktebene
Abidia 2003	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Doctor 1992	Endpunkt nicht berichtet					
Duzgun 2008	hoch	unklar ^b	ja	unklar ^c	ja	hoch
Faglia 1996	Endpunkt nicht berichtet					
Fedorko 2016	niedrig	ja	ja ^d	ja	ja	niedrig
Kessler 2003	hoch	ja	ja ^e	unklar ^f	ja	hoch
Khandelwal 2013	hoch	unklar ^b	unklar ^g	unklar ^{f, h}	ja	hoch
Löndahl 2010	niedrig	ja	ja ⁱ	ja	ja	niedrig
Ma 2013	hoch	ja	ja	unklar ^f	ja	hoch
<p>a: Von den 18 randomisierten Patienten wurden 2 in der Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>b: keine Angaben, ob und, wenn ja, wie die endpunkterhebenden Personen verblindet wurden</p> <p>c: Die Nachbeobachtungsdauer wurde nur für die gesamte Stichprobe, nicht aber getrennt nach Behandlungsgruppen angegeben.</p> <p>d: Von den 107 randomisierten Patienten wurden 4 Patienten in der ITT-Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>e: 1 Patient der Interventionsgruppe wurde nach Studienabbruch wegen UE nicht in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>f: keine exakte Definition des vollständigen Wundverschlusses beschrieben</p> <p>g: keine Angaben, ob die 5 Patienten der HBO- und die 6 Patienten der Kontrollgruppe (mit antiseptischen Wundaufgaben), die nicht nachbeobachtet werden konnten, in der Analyse berücksichtigt wurden</p> <p>h: Patienten mit Wundverschluss vor Ende der Nachbeobachtungsdauer wurden nicht weiter beobachtet.</p> <p>i: 4 der 94 randomisierten Patienten (1 Patient der HBO- und 3 Patienten der Kontrollgruppe) verstarben im Studienverlauf und wurden nicht in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; ITT: Intention to treat; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

A3.2.2.1.2 Ergebnisse zum Wundverschluss

Tabelle 19: Ergebnisse zum Wundverschluss

Studie (Definition Wund- verschluss)	Auswertungs- zeitpunkt / Wagner-Grad	HBO		Vergleich		HBO vs. Vergleich	
		N	Patienten mit Ereig- nissen n (%)	N	Patienten mit Ereig- nissen n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Abidia 2003		9		9			
(„if complete epithelialisation of the ulcer was evident“)	nach 6 Wochen:	8 ^a	5 (62,5 ^b)	8 ^a	1 (12,5 ^b)	k. A.	n. s. ^c
	nach 6 Monaten:	8 ^a	5 (62,5 ^b)	8 ^a	2 (25,0 ^b)	k. A.	n. s. ^c
	nach 12 Monaten:	8 ^a	5 (62,5 ^b)	8 ^a	0 (0)	k. A.	0,026 ^c
Duzgun 2008 ^d		50		50			
(„complete closure without debridement in the operating room“)	Gesamt (nach durchschnittlich 92 Wochen):		33 ^b (66 ^b)		0 (0)	k. A.	< 0,05 ^e
	Wagner-Grad II:	6	6 (100)	12	0 (0)	k. A.	< 0,05 ^e
	Wagner-Grad III:	19	13 (68)	18	0 (0)	k. A.	< 0,05 ^e
	Wagner-Grad IV:	25	14 (56)	20	0 (0)	k. A.	< 0,05 ^e
Fedorko 2016		51		56			
(keine Definition berichtet)	nach 12 Wochen:	49 ^a	10 (20)	54 ^a	12 (22)	0,90 [0,35; 2,31]	0,823 ^f
Kessler 2003		15		13			
(keine Definition berichtet)	nach 4 Wochen:	14 ^a	2 (14,3 ^b)	13	0 (0)	k. A.	k. A.
Khandelwal 2013 ^g		20		20			
(keine Definition berichtet)	nach 10 Wochen:		12 ^b (60) ^h		8 ^b (40) ^h	k. A.	0,035 ⁱ
Khandelwal 2013 ^j		20		20			
(keine Definition berichtet)	nach 10 Wochen:		12 ^b (60) ^g		16 ^b (80) ^g	k. A.	0,035 ⁱ
Löndahl 2010		49		45			
(„completely covered by epithelial regeneration and remained so until the next visit in the study“)	nach 12 Monaten:	48 ^k	25 (52)	42 ^k	12 (29)	k. A.	0,03 ^c
Ma 2013		18		18			
(keine Definition berichtet)	nach 2 Wochen:		0 (0)		0 (0)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ergebnisse zum Wundverschluss (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl an ausgewerteten Patienten</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Fisher's exakter Test</p> <p>d: Die mittlere Nachbeobachtungsdauer und damit der Auswertungszeitpunkt wurden nur gruppenübergreifend mit 92 (± 12) Wochen (MW (\pmSD)) angegeben.</p> <p>e: Mann-Whitney-Test</p> <p>f: univariate logistische Regression</p> <p>g: Die Studie besitzt 3 Behandlungsarme. In dieser Zeile werden die Ergebnisse HBO versus antiseptische Wundversorgung dargestellt.</p> <p>h: Die Ergebnisse zu den Wundverschlüssen erfolgt lediglich als relative Angabe. Berücksichtigt man bei der Berechnung der Anzahl der Ereignisse die berichteten Studienabbrecher, so ergibt sich für die beiden Kontrollgruppen eine ungerade Anzahl an Wundverschlüssen. Daher wurden für die Ergebnisdarstellung die jeweils 20 randomisierten Patienten je Behandlungsgruppe herangezogen.</p> <p>i: Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich der Ergebnisse der 3 Behandlungen mittels ANOVA. Es wurden keine p-Werte zum Vergleich der Ergebnisse der HBO versus antiseptische Wundversorgung beziehungsweise HBO versus Wachstumsfaktoren angegeben.</p> <p>j: Die Studie besitzt 3 Behandlungsarme. In dieser Zeile werden die Ergebnisse HBO versus lokal applizierte Wachstumsfaktoren dargestellt. In der Meta-Analyse und der Ableitung der Beleglage blieb dieser Behandlungsarm unberücksichtigt.</p> <p>k: Anzahl an Patienten der ITT-Auswertung ohne die zensierten Todesfälle</p> <p>ANOVA: Varianzanalyse; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe im Volltext; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; n. s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung</p>

Meta-Analysen zum Wundverschluss

Zum Endpunkt Wundverschluss zeigen die beiden Studien, die eine hohe qualitative Ergebnissicherheit besitzen (Fedorko 2016 und Löndahl 2010), diskrepante Effekte. In der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse aus allen 7 Studien mit insgesamt 412 Patienten (siehe Abbildung 2) trat eine substantielle Heterogenität ($I^2 = 70,4\%$; $p = 0,005$) auf, sodass kein Gesamteffekt geschätzt wurde.

HBO-Intervention vs. Kontrolle

Wundverschluss

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

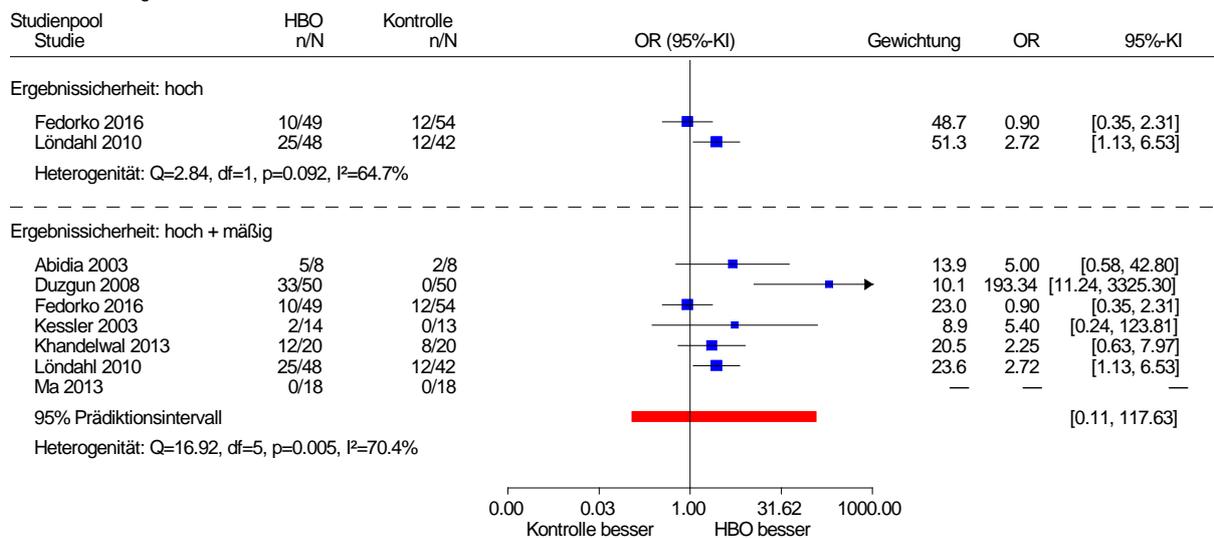


Abbildung 2: Morbidität – Wundverschluss

In der Studie Ma 2013 traten im Gegensatz zu den übrigen Studien keine Ereignisse und damit auch kein Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Wegen der geringen Patientenzahlen hat dies für die Bewertung insgesamt aber keine nennenswerte Bedeutung. Entsprechend ist das Ergebnis der Meta-Analyse, in der diese Studie unberücksichtigt bleibt, verlässlich. Ein bedeutsamer Einfluss auf den gemeinsamen Effektschätzer oder gar die statistische Signifikanz ist nicht anzunehmen.

In der Meta-Analyse ragte der Effektschätzer der Duzgun-Studie mit einem im Vergleich zu den übrigen Studien extremen Wert hervor. Daher erfolgte eine Sensitivitätsanalyse ohne die Ergebnisse der Duzgun-Studie, um die aufgetretene Heterogenität einzugrenzen.

Sensitivitätsanalysen zum Wundverschluss

In der Sensitivitätsanalyse ohne Duzgun 2008 trat eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität ($I^2 = 7,6\%$; $p = 0,363$) auf. Der Gesamtschätzer für die 6 Studien mit insgesamt 312 Patienten zeigt mit einem OR von 1,95 (95 %-KI [1,09; 3,49]) genau wie der in dieser Sensitivitätsanalyse ausgeschlossene Effekt von Duzgun 2008 eine statistisch signifikant höhere Rate von Wundverschlüssen nach Durchführung einer zusätzlichen HBO im Vergleich zu der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 3). Daher ergibt sich für den Endpunkt Wundverschluss zunächst ein Hinweis auf einen Nutzen der zusätzlichen HBO im Vergleich zu einer alleinigen Standardwundversorgung.

HBO-Intervention vs. Kontrolle

Wundverschluss

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

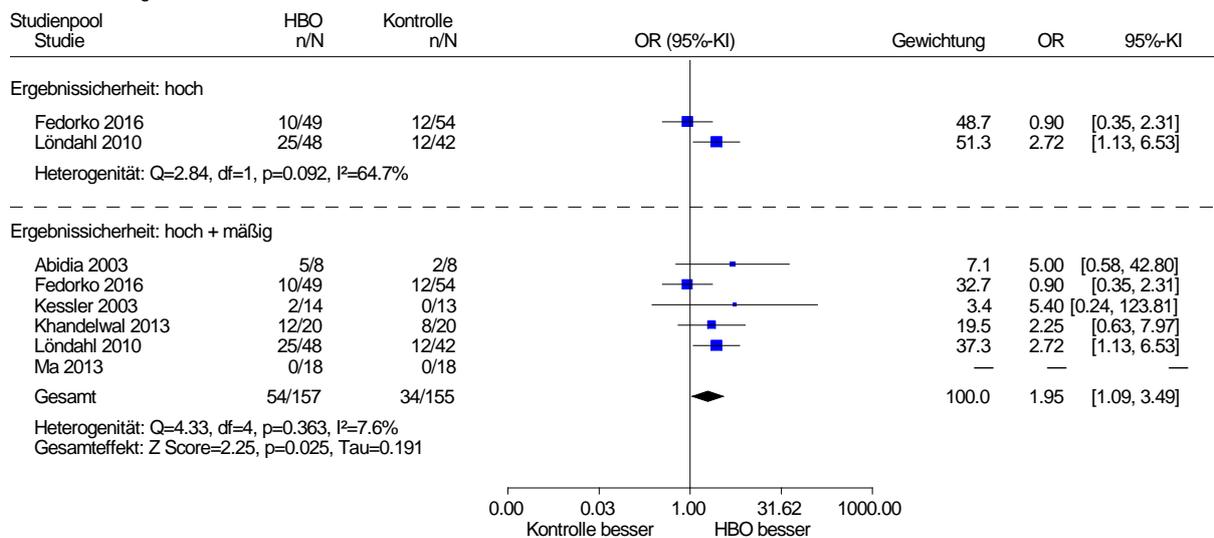


Abbildung 3: Morbidität – Wundverschluss (Sensitivitätsanalyse ohne Duzgun 2008)

Da die Relevanz des antiseptischen Kontrollarms von Khandelwal 2013 für die Analyse zum Wundverschluss unklar blieb, wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die Studie Khandelwal 2013 (zusätzlich zur Studie Duzgun 2008) vollständig ausgeschlossen wurde. Darin zeigt der Gesamtschätzer mit einem OR von 1,98 (95 %-KI [0,88; 4,43]; $p = 0,098$; $I^2 = 29,6\%$) keinen statistisch signifikanten Unterschied. Wird die Studie Duzgun 2008 jedoch in diese Sensitivitätsanalyse eingeschlossen, liegt bei einer substantiellen Heterogenität ($I^2 = 76,7\%$; $p = 0,002$) ein nicht gerichtetes Ergebnis vor. Damit ergibt sich in beiden Varianten kein Vorteil für die HBO.

Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheit, die nach Betrachtung aller Analysen verbleibt, wird die Ergebnissicherheit für den Endpunkt Wundverschluss herabgestuft und es ergibt sich insgesamt lediglich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der zusätzlichen HBO im Vergleich zu einer Standardwundversorgung.

Neben dem Wundverschluss wird in der Studie Khandelwal 2013 auch die Dauer bis zum Wundverschluss berichtet. Jedoch bezogen sich die Angaben dazu allein auf die Patienten, die einen erfolgreichen Wundverschluss erzielt hatten. Die Daten konnten deshalb aufgrund des Nichtberücksichtigungsanteils (der Patienten ohne erfolgreichen Wundverschluss) von mehr als 30 % nicht in die Auswertung einfließen.

A3.2.2.2 Amputation (Minor- und Majoramputation)

A3.2.2.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation)

Der Endpunkt Amputation (Minor- und Majoramputation) wird in 7 Studien berichtet (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21).

Tabelle 20: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Amputation (Minor- und Majoramputation)

Studie	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs-potenzial auf Endpunktebene
Abidia 2003	hoch	ja	nein ^a	unklar ^b	ja	hoch
Doctor 1992	hoch	unklar ^c	unklar ^d	unklar ^e	ja	hoch
Duzgun 2008	hoch	unklar ^c	ja	unklar ^f	ja	hoch
Faglia 1996 ^g	hoch	ja	ja	unklar ^e	ja	hoch
Faglia 1996 ^h	hoch	unklar ^c	ja	unklar ^e	ja	hoch
Fedorko 2016 ⁱ	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Kessler 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Khandelwal 2013	Endpunkt nicht berichtet					
Löndahl 2010	niedrig	ja	ja ^j	ja	ja	niedrig
Ma 2013	hoch	unklar ^c	ja	unklar ^{b, k}	ja	hoch
<p>a: Von den 18 randomisierten Patienten wurden 2 in der Auswertung nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Der Endpunkt Amputation wird in den Ergebnissen, nicht aber in den Methoden berichtet.</p> <p>c: keine Angaben, ob und, wenn ja, wie die endpunkterhebenden Personen verblindet wurden</p> <p>d: keine Angaben zu der Anzahl an ausgewerteten Patienten je Behandlungsarm</p> <p>e: keine Angaben über die Dauer der Nachbeobachtung in beiden Behandlungsgruppen</p> <p>f: Die Nachbeobachtungsdauer wurde nur für die gesamte Stichprobe, nicht aber getrennt nach Behandlungsgruppe angegeben.</p> <p>g: Bewertung für Majoramputation</p> <p>h: Bewertung für Minoramputation</p> <p>i: Es wurde das Verzerrungspotenzial für die tatsächlich durchgeführten Amputationen bewertet.</p> <p>j: 4 der 94 randomisierten Patienten (1 Patient der HBO- und 3 Patienten der Kontrollgruppe) verstarben im Studienverlauf und wurden nicht in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>k: Der Endpunkt Amputation wird in den Ergebnissen lediglich als unerwünschtes Ereignis berichtet.</p> <p>HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; ITT: Intention to treat</p>						

A3.2.2.2.3 Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation)

Tabelle 21: Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation)

Studie / Auswertungs- zeitpunkt / Wagner-Grad	HBO		Vergleich		HBO vs. Vergleich	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Abidia 2003	9		9			
(Auswertungszeit- punkt unklar)	k. A. ^a	Major: 1 (k. A.) Minor: 1 (k. A.)	k. A. ^a	Major: 1 (k. A.) Minor: 0 (0)	k. A. k. A.	n. s. ^b n. s. ^b
Doctor 1992	15 ^c		15 ^c			
(Auswertungszeit- punkt unklar)		Major: 2 (k. A.) Minor: 4 (k. A.)		Major: 7 (k. A.) Minor: 2 (k. A.)	k. A. k. A.	< 0,05 ^d n. s. ^d
Duzgun 2008 ^e	50		50			
Gesamt (nach durchschnittlich 92 Wochen):		Major: 0 (0) Minor: 4 (8)		Major: 17 (34) Minor: 24 (48)	k. A. k. A.	< 0,05 ^f < 0,05 ^f
Wagner-Grad II:	6	Major: 0 (0) Minor: 0 (0)	12	Major: 0 (0) Minor: 4 (33)	k. A. k. A.	n. s. ^f < 0,05 ^f
Wagner-Grad III:	19	Major: 0 (0) Minor: 1 (5)	18	Major: 0 (0) Minor: 17 (94)	k. A. k. A.	n. s. ^f < 0,05 ^f
Wagner-Grad IV:	25	Major: 0 (0) Minor: 3 (12)	20	Major: 17 (85) Minor: 3 (15)	k. A. k. A.	< 0,05 ^f < 0,05 ^f
Faglia 1996	36		34			
Gesamt (Auswer- tungszeitpunkt unklar):	35 ^g	Major: 3 (8,6) Minor: 21 (60) ^h	33 ^g	Major: 11 (33,3) Minor: 12 (36,4) ^h	k. A. k. A.	0,016 ⁱ 0,61 ⁱ
Wagner-Grad II:	4	Major: 0 (0)	5	Major: 0 (0)	k. A.	k. A.
Wagner-Grad III:	9 ^j	Major: 1 (11,1) ^h	8	Major: 0 (0)	k. A.	0,33 ⁱ
Wagner-Grad IV:	22	Major: 2 (9,1)	20	Major: 11 (55)	k. A.	0,002 ⁱ
Fedorko 2016	51		56			
nach 12 Wochen ^k :	49 ^g	Major: 0 (0) Minor: 0 (0)	54 ^g	Major: 0 (0) Minor: 1 (1,8) ^h	k. A. k. A.	k. A. k. A.
Löndahl 2010	49		45			
nach 12 Monaten:	48 ^h	Major: 3 (6,1) ^h Minor: 4 (8,2) ^h	42 ^g	Major: 1 (2,2) ^h Minor: 4 (8,9) ^h	k. A. k. A.	0,531 ^{h,1} 0,882 ^{h,1}
Ma 2013 ^m	18		18			
nach 2 Wochen:		Major: 0 (0) Minor: 0 (0)		Major: 0 (0) Minor: 0 (0)	k. A. k. A.	k. A. k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse zur Amputation (Minor- und Majoramputation) (Fortsetzung)

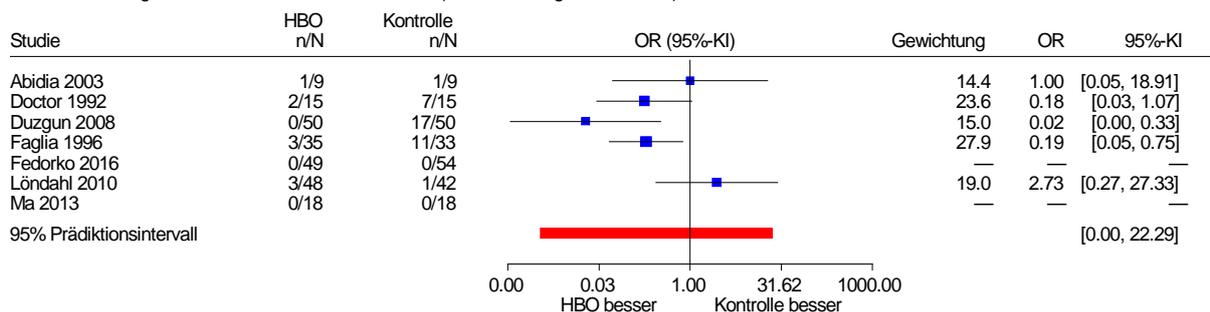
<p>a: Aufgrund fehlender Angaben bleibt unklar, wie viele Patienten in den jeweiligen Behandlungsgruppen zur Auswertung dieses Endpunkts berücksichtigt wurden.</p> <p>b: verwendeter Test nicht angegeben</p> <p>c: Die Studie berichtet nicht explizit über die Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe, sondern nur, dass in Summe 30 Patienten eingeschlossen wurden. Unter der Annahme einer gleichmäßigen Aufteilung wurde für die Auswertung des Endpunkts die Anzahl an Patienten je Gruppe mit 15 beziffert.</p> <p>d: Chi-Quadrat-Test</p> <p>e: Die Autoren differenzierten zwischen Amputationen distal (Minor-) und proximal (Major-) des Metatarsophalangealgelenks. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer und damit der Auswertungszeitpunkt wurde nur gruppenübergreifend mit 92 (± 12) Wochen (MW (\pmSD)) angegeben.</p> <p>f: Mann-Whitney-Test</p> <p>g: Anzahl an ausgewerteten Patienten (bei Löndahl 2010 ohne die zensierten Todesfälle)</p> <p>h: eigene Berechnung</p> <p>i: Fisher's exakter Test</p> <p>j: In der Publikation wird die Anzahl an Patienten mit Ulkus Wagner-Grad III mit 4 statt 9 angegeben. Da nur die an anderer Stelle genannte Zahl von 9 Patienten sinnvoll erscheint, wird dies hier herangezogen und der relative Anteil auf dieser korrigierten Anzahl basierend eigens berechnet.</p> <p>k: In der Studie wird als primärer Endpunkt die Indikation für eine Minor- / Majoramputation berichtet. Da dieser Endpunkt keinen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, werden hier nur die tatsächlich durchgeführten Amputationen berichtet.</p> <p>l: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [56])</p> <p>m: Der Endpunkt Amputation wird lediglich als unerwünschtes Ereignis berichtet.</p> <p>CSZ: Criterion z for the chi-squared test; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; n. s.: nicht signifikant; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung</p>
--

Meta-Analysen zur Amputation (Minor- und Majoramputation)

Für den Endpunkt **Majoramputation** wurden 2 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Fedorko 2016 und Löndahl 2010) extrahiert. Während bei Fedorko 2016 in beiden Gruppen keine Majoramputation durchgeführt wurde, zeigt sich bei Löndahl 2010 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,531$).

Betrachtet man die Ergebnisse aller 7 Studien mit 445 Patienten, so trat in der metaanalytischen Zusammenfassung (siehe Abbildung 4) eine mittelmäßige Heterogenität ($I^2 = 54,7\%$; $p = 0,065$) auf, sodass kein Gesamteffekt geschätzt wurde. Da das 95 %-Prädiktionsintervall das OR von 1 beinhaltet, kann nicht auf einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt geschlossen werden.

HBO-Intervention vs. Kontrolle
 Majoramputation
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=8.83, df=4, p=0.065, I²=54.7%

Abbildung 4: Morbidität – Majoramputation

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt **Majoramputation** ein nicht gerichtetes Ergebnis und somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

Für den Endpunkt **Minoramputation** zeigen die beiden Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Fedorko 2016 und Löndahl 2010) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der metaanalytischen Zusammenfassung (siehe Abbildung 5) der Ergebnisse aller 7 Studien mit 445 Patienten trat eine erhebliche Heterogenität (I² = 76,4 %; p < 0,001) auf, sodass kein gemeinsamer Effekt berechnet wurde. Da das 95 %-Prädiktionsintervall das OR von 1 beinhaltet, kann nicht auf einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt geschlossen werden.

HBO-Intervention vs. Kontrolle
 Minoramputation
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

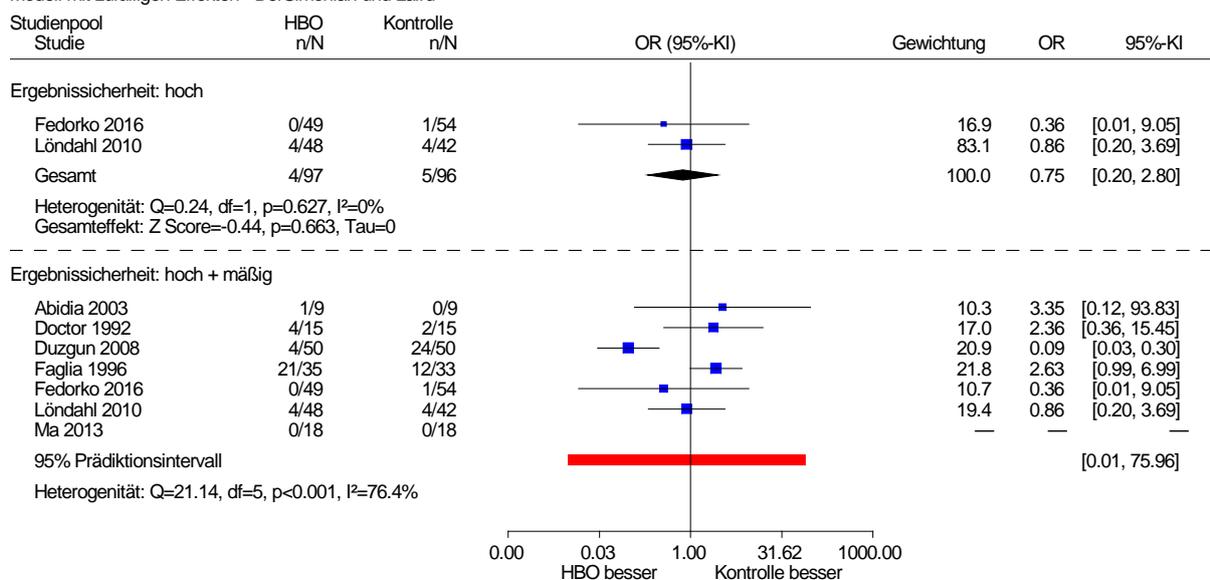


Abbildung 5: Morbidität – Minoramputation

Insgesamt zeigt sich auch für den Endpunkt **Minoramputation** ein nicht gerichtetes Ergebnis und somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

A3.2.2.3 Schmerz

Zum patientenrelevanten Endpunkt Schmerz werden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

A3.2.2.4 Kardiovaskuläre Morbidität

Zum patientenrelevanten Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität werden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

A3.2.3 Unerwünschte Wirkungen der Therapie

A3.2.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

In 7 der 9 eingeschlossenen Studien finden sich Angaben zu unerwünschten Wirkungen der Therapie (siehe Tabelle 22 und Tabelle 23).

Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen der Therapie

Studie	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs-potenzial auf Endpunktebene
Abidia 2003	hoch	ja	unklar ^a	unklar ^b	ja	hoch
Doctor 1992	hoch	unklar ^c	unklar ^d	unklar ^{b, e, f}	ja	hoch
Duzgun 2008	Endpunkt nicht berichtet					
Faglia 1996	hoch	unklar ^c	ja	unklar ^{b, e, f}	ja	hoch
Fedorko 2016	niedrig	ja	ja	unklar ^g	ja ^h	hoch
Kessler 2003	hoch	unklar ^c	ja ⁱ	unklar ^{b, e}	ja	hoch
Khandelwal 2013	Endpunkt nicht berichtet					
Löndahl 2010	niedrig	ja	unklar ^j	ja	ja	niedrig
Ma 2013	hoch	unklar ^c	ja	unklar ^b	ja	hoch
<p>a: Von den 18 randomisierten Patienten wurden 2 in der Auswertung vermutlich nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Der Endpunkt UE wird in den Ergebnissen, nicht aber in den Methoden berichtet.</p> <p>c: keine Angaben, ob und, wenn ja, wie die endpunkterhebenden Personen verblindet wurden</p> <p>d: keine Angaben zu der Anzahl an ausgewerteten Patienten je Behandlungsarm</p> <p>e: keine oder unklare Angaben, ob und wie häufig unerwünschte Ereignisse in den Behandlungsgruppen auftraten und ob alle UE beider Gruppen konsequent erfasst und berichtet wurden</p> <p>f: keine Angaben über die Dauer der Nachbeobachtung in beiden Behandlungsgruppen</p> <p>g: In der Ergebnispublikation werden vorab im Studienprotokoll und Studienregistereintrag genannte mögliche unerwünschte Wirkungen wie Nierenversagen oder Mortalität nicht berichtet.</p> <p>h: In der Ergebnispublikation finden sich widersprüchliche Angaben zu der Anzahl der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen. Mithilfe einer Autorenanfrage konnten diese jedoch aufgeklärt werden.</p> <p>i: 1 Patient der Interventionsgruppe wurde nach Studienabbruch wegen UE nicht in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>j: 4 der 94 randomisierten Patienten (1 Patient der HBO- und 3 Patienten der Kontrollgruppe) verstarben im Studienverlauf. Es bleibt unklar, inwieweit andere UE, die bei diesen Patienten zuvor auftraten, berichtet werden.</p> <p>HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; ITT: Intention to treat; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

A3.2.3.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

Tabelle 23: Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

Studie	Unerwünschte Ereignisse	HBO		Vergleich		HBO vs. Vergleich
		N	Anzahl (%)	N	Anzahl (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Abidia 2003 (nach 12 Monaten)	“no adverse events related to hyperbaric therapy were recorded”	9	0 (0)	9	0 (0)	k. A.; k. A.
Doctor 1992 (Auswertungszeitpunkt unklar)	“There were no complications related to the HBO.”	k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.; k. A.
Faglia 1996		36		34		
(Auswertungszeitpunkt unklar)	Barotrauma der Ohren	35 ^a	2 (5,6 ^b)	33 ^a	0 (0)	k. A.; k. A.
Fedorko 2016		51		56		
(nach 12 Wochen)	Barotrauma der Ohren ^c	49 ^a	3 (6,1)	54 ^a	3 (5,6)	k. A.; k. A.
	Sehstörungen ^c		4 (8,2)		3 (5,6)	k. A.; 0,642 ^{b, d}
	fehlender Druckausgleich der Ohren ^e		4 (8,2)		0 (0)	k. A.; 0,034 ^{b, d}
	Angst, Brustschmerz		2 (4,1)		0 (0)	k. A.; 0,150 ^{b, d}
	Übelkeit		3 (6,1)		1 (1,9 ^b)	k. A.; 0,298 ^{b, d}
	Hypoglykämie		4 (8,2)		1 (1,9)	k. A.; 0,171 ^{b, d}
	Wundinfektion		2 (4,1)		0 (0)	k. A.; 0,150 ^{b, d}
	Schmerzen nach Parazentese		1 (2)		0 (0)	k. A.; 0,359 ^{b, d}
	Herzinsuffizienz		1 (2)		0 (0)	k. A.; 0,359 ^{b, d}
	akute Atemnot ^c		0 (0)		0 (0)	k. A.; > 0,999 ^{b, d}
	Pneumothorax ^c		0 (0)		0 (0)	k. A.; > 0,999 ^{b, d}
	epileptischer Krampfanfall ^c		0 (0)		0 (0)	k. A.; > 0,999 ^{b, d}
Kessler 2003 (nach 4 Wochen)	Otitis nach Barotrauma (Studienabschluss)	15	1 (6,7 ^b)	13	0 (0)	k. A.; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie (Fortsetzung)

Studie	Unerwünschte Ereignisse	HBO		Vergleich		HBO vs. Vergleich
		N	Anzahl (%)	N	Anzahl (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Löndahl 2010 ^f		49		45		
(nach 12 Monaten)	Tod		1 (2,0 ^b)		3 (6,7 ^b)	k. A.; 0,298 ^{b, d}
	Bewusstseinsverlust nach Überdrucktherapie		0 (0)		1 (2,2 ^b)	k. A.; 0,360 ^{b, d}
	Hypoglykämie (innerhalb von 6 Stunden nach HBO)		2 (4,1 ^b)		4 (8,9 ^b)	k. A.; 0,515 ^{b, d}
	Otitis nach Barotrauma		1 (2,0 ^b)		0 (0)	k. A.; k. A.
	Ohrschmerz aufgrund fehlenden Druckausgleichs mit Anlage eines Paukenröhrchens		2 (4,1 ^b)		2 (4,4 ^b)	k. A.; 0,997 ^{b, d}
	Schwindel		1 (2,0 ^b)		0 (0)	k. A.; 0,514 ^{b, d}
	Kataraktverschlechterung		1 (2,0 ^b)		0 (0)	k. A.; 0,514 ^{b, d}
	kleine Kopfverletzung nach Sturz in Druckkammer		0 (0)		1 (2,2 ^b)	k. A.; 0,360 ^{b, d}
	Klaustrophobie		1 (2,0 ^b)		1 (2,2 ^b)	k. A.; k. A.
Ma 2013 (nach 2 Wochen)	„No serious complications such as death or amputation or other adverse reactions such as barotraumatic otitis, dizziness, seizures, or pneumothorax occurred.”	18	0 (0)	18	0 (0)	k. A.; k. A.
<p>a: Anzahl der ausgewerteten Patienten b: eigene Berechnung c: Dieses UE wurde in der Ergebnispublikation als vorab definiertes UE klassifiziert. Alle übrigen UE wurden nicht vorab definiert. d: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [56]) e: Im Fließtext der Publikation werden abweichende Zahlen genannt. Nach der Autorenanfrage wurden die Angaben aus der Ergebnistabelle extrahiert. f: 4 der 94 randomisierten Patienten (1 Patient der HBO- und 3 Patienten der Kontrollgruppe) verstarben im Studienverlauf. Inwieweit andere UE, die bei diesen Patienten zuvor auftraten, dokumentiert wurden, ist unklar. CSZ: Criterion z for the chi-squared test; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Meta-Analysen zum Barotrauma der Ohren als unerwünschte Wirkung der Therapie

5 dieser Studien benennen das Barotrauma explizit als untersuchten Endpunkt, wobei nur in 4 Studien (Faglia 1996, Fedorko 2016, Kessler 2003, Löndahl 2010) aufgetretene Barotraumen der Ohren berichtet werden. Deren Ergebnisse wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst (siehe Abbildung 6), und es zeigte sich keine Heterogenität ($I^2 = 0$) zwischen den Studien.

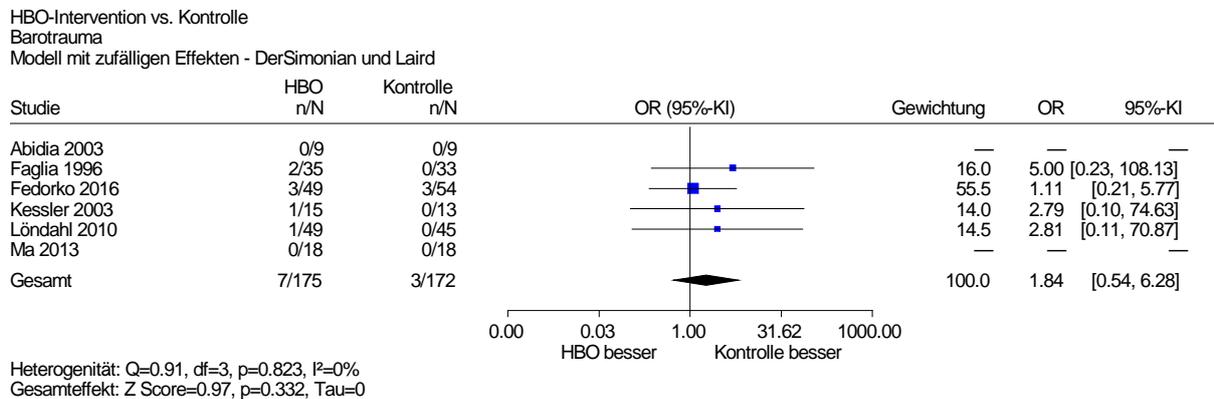


Abbildung 6: Unerwünschte Wirkungen der Therapie – Barotrauma der Ohren

Ogleich die Barotraumen ausschließlich bei Patienten mit einer HBO- oder Sham-Behandlung auftraten und die Effekte in 3 (Faglia 1996, Kessler 2003, Löndahl 2010) dieser 4 Studien dieselbe Richtung aufweisen, zeigen weder die Einzelstudien noch der Gesamtschätzer für den Endpunkt Barotrauma der Ohren einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Meta-Analysen zum Auftreten einer Hypoglykämie und eines fehlenden Druckausgleichs der Ohren als unerwünschte Wirkung der Therapie

Darüber hinaus werden die Hypoglykämie und das Auftreten eines fehlenden Druckausgleichs der Ohren in 2 Studien (Fedorko 2016 und Löndahl 2010) als beobachtete unerwünschte Wirkung berichtet und deren Ergebnisse in separaten Meta-Analysen zusammengefasst. Während Hypoglykämien bei Löndahl 2010 patientenrelevant definiert wurden, nämlich symptomatisch und laborchemisch bestätigt waren, kann dies für Fedorko 2016 mangels Angaben zur Endpunktdefinition nur vermutet werden. Sowohl in der Meta-Analyse zur Hypoglykämie (siehe Abbildung 7) als auch zum fehlenden Druckausgleich der Ohren (siehe Abbildung 8) zeigen die Studien heterogene und nicht gleichgerichtete Effekte und damit keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

HBO-Intervention vs. Kontrolle

Hypoglykämie

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

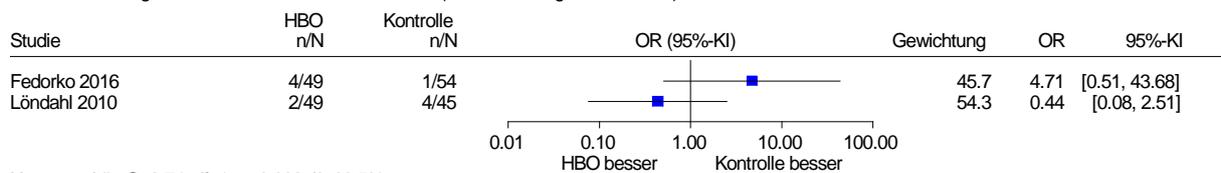


Abbildung 7: Unerwünschte Wirkungen der Therapie – Hypoglykämie

HBO-Intervention vs. Kontrolle

Fehlender Druckausgleich der Ohren

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

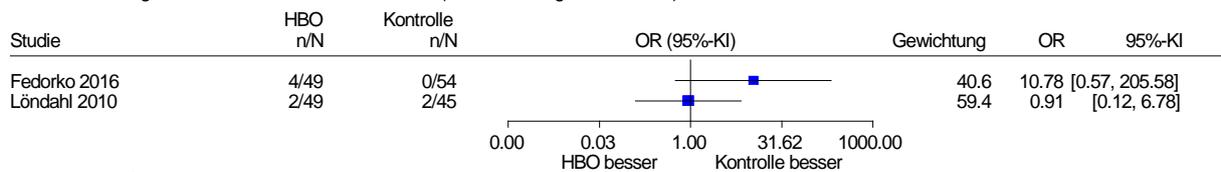


Abbildung 8: Unerwünschte Wirkungen der Therapie – fehlender Druckausgleich der Ohren

Für alle anderen berichteten unerwünschten Wirkungen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 23).

Somit ergibt sich für keine der unerwünschten Wirkungen ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

A3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

A3.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Angaben zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in 2 Studien gemacht (siehe Tabelle 24 und Tabelle 25).

Tabelle 24: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Abidia 2003	hoch	ja	unklar ^a	unklar ^b	ja	hoch
Doctor 1992	Endpunkt nicht berichtet					
Duzgun 2008	Endpunkt nicht berichtet					
Faglia 1996	Endpunkt nicht berichtet					
Fedorko 2016	Endpunkt nicht berichtet					
Kessler 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Khandelwal 2013	Endpunkt nicht berichtet					
Löndahl 2010	niedrig	ja	nein ^c	unklar ^d	ja	hoch
Ma 2013	Endpunkt nicht berichtet					
<p>a: Von den 18 randomisierten Patienten wurden 2 in der Auswertung vermutlich nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Es erfolgte keine numerische oder grafische Darstellung der gemessenen Lebensqualitätsdaten, sondern nur eine Beschreibung der Unterschiede innerhalb und zwischen den Behandlungsgruppen im Fließtext. Zudem bleibt unklar, zu welchen Zeitpunkten die Lebensqualität gemessen und welche statistischen Tests zur Auswertung herangezogen wurden.</p> <p>c: Es wurden nur die Patienten betrachtet, die mindestens 36 HBO-Sitzungen erhalten hatten.</p> <p>d: Es erfolgte keine numerische, sondern lediglich eine grafische Darstellung der gemessenen Lebensqualitätsdaten.</p> <p>HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; ITT: Intention to treat</p>						

A3.2.4.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 25: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie / Auswertungszeitpunkt	(Sub-)Skala bzw. (Grund-)Dimension	Scores zu Studienbeginn (MW (SE))	Scores zu Studienende (MW (SE))	Richtung des Gruppenunterschiedes HBO vs. Vergleich	Gruppenunterschied HBO vs. Vergleich (MWD [95 %-KI]; p-Wert) zu Studienende
HADS					
Abidia 2003 ^a	Depression	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^b
	Angst	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^b
SF-36					
Abidia 2003 ^a	Vitalität	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	körperliche Funktionsfähigkeit	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	körperliche Schmerzen	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	allgemeine Gesundheitswahrnehmung	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	körperliche Rollenfunktion	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	emotionale Rollenfunktion	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	soziale Funktionsfähigkeit	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
	psychisches Wohlbefinden	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	HBO: k. A. Vergleich: k. A.	↔	k. A. [k. A.]; n. s. ^c
Löndahl 2010 ^d (nach 12 Monaten)	körperliche Gesundheit	HBO: 30,5 (1,5) ^e Vergleich: 29 (1,5) ^e	HBO: 31,5 (1,5) ^e Vergleich: 32 (2) ^e	↔	-0,5 [-5,4; 4,4] ^f ; k. A.
	psychische Gesundheit	HBO: 48 (2,3) ^e Vergleich: 47 (2) ^e	HBO: 53 (2) ^e Vergleich: 46,5 (3) ^e	↔	6,5 [-0,6; 13,6] ^f ; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fortsetzung)

Studie / Auswertungszeitpunkt	(Sub-)Skala bzw. (Grund-)Dimension	Scores zu Studienbeginn (MW (SE))	Scores zu Studienende (MW (SE))	Richtung des Gruppenunterschiedes HBO vs. Vergleich	Gruppenunterschied HBO vs. Vergleich (MWD [95 %-KI]; p-Wert) zu Studienende
Löndahl 2010 ^d (nach 12 Monaten)	Vitalität	HBO: 53 (3,5) ^e Vergleich: 49 (5) ^e	HBO: 59,5 (4) ^e Vergleich: 51 (5,5) ^e	↔	8,5 [-4,8; 21,8] ^f ; k. A.
	körperliche Funktionsfähigkeit	HBO: 40 (4) ^e Vergleich: 32 (4) ^e	HBO: 43 (5) ^e Vergleich: 41 (5) ^e	↔	2 [-11,9; 15,9] ^f ; k. A.
	körperliche Schmerzen	HBO: 59 (5,5) ^e Vergleich: 50 (6) ^e	HBO: 60,5 (4,5) ^e Vergleich: 57 (5,5) ^e	↔	3,5 [-10,4; 17,4] ^f ; k. A.
	allgemeine Gesundheitswahrnehmung	HBO: 52 (3,5) ^e Vergleich: 48,5 (4) ^e	HBO: 55 (4,5) ^e Vergleich: 46 (4,5) ^e	↔	9 [-3,5; 21,5] ^f ; k. A.
	körperliche Rollenfunktion	HBO: 23 (6) ^e Vergleich: 28 (6,5) ^e	HBO: 46 (7) ^e Vergleich: 45 (6) ^e	↔	1 [-17,1; 19,1] ^f ; k. A.
	emotionale Rollenfunktion	HBO: 55 (7) ^e Vergleich: 50 (8) ^e	HBO: 80 (6) ^e Vergleich: 60 (8) ^e	↑	20 [0,4; 39,6] ^f ; k. A.
	soziale Funktionsfähigkeit	HBO: 69 (5,5) ^e Vergleich: 69 (5) ^e	HBO: 79 (5) ^e Vergleich: 68,5 (7) ^e	↔	10,5 [-6,4; 27,4] ^f ; k. A.
	psychisches Wohlbefinden	HBO: 76,5 (3,5) ^e Vergleich: 69 (3,5) ^e	HBO: 77 (3) ^e Vergleich: 70 (4) ^e	↔	7 [-2,8; 16,8] ^f ; k. A.
<p>a: Die hierfür genutzten Messzeitpunkte sind nicht genannt. b: Test nicht genannt c: Mann-Whitney-Test d: Nur für 71 der zu Studienbeginn randomisierten 94 Patienten (76 %), die mindestens 36 hyperbare Behandlungen erhalten hatten, wurde die Lebensqualität nach 12 Monaten ausgewertet. e: Die Werte wurden näherungsweise aus Grafiken extrahiert. f: eigene Berechnung aus den Scores zu Studienende ↑: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der HBO-Gruppe ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied</p> <p>HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. s.: nicht statistisch signifikant; SE: Standardfehler; SF: short form</p>					

Die Ergebnisse für diesen Endpunkt wurden nicht metaanalytisch zusammengefasst. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

A3.2.5 Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

Zum patientenrelevanten Endpunkt Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit werden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

A3.2.6 Krankenhausaufenthaltsdauer

In 5 der 9 Studien (Doctor 1992, Duzgun 2008, Faglia 1996, Kessler 2003, Ma 2013) erfolgte die Behandlung im stationären Rahmen, wobei in 2 dieser 5 Studien (Kessler 2003, Ma 2013) die Patienten unabhängig vom jeweiligen Wund- und Gesundheitsstatus nach Abschluss der zweiwöchigen Behandlung aus dem Krankenhaus entlassen und in der Studie Kessler 2003 ambulant nachbeobachtet wurden, sodass keine Daten zur Krankenhausaufenthaltsdauer berichtet werden konnten. Lediglich in den beiden Studien Doctor 1992 und Faglia 1996 finden sich Angaben zur tatsächlich benötigten Krankenhausaufenthaltsdauer.

A3.2.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Angaben zum Endpunkt Krankenhausaufenthaltsdauer werden in 2 Studien gemacht (siehe Tabelle 26 und Tabelle 27).

Tabelle 26: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene:
Krankenhausaufenthaltsdauer

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Abidia 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Doctor 1992	hoch	unklar ^a	unklar ^b	unklar ^c	ja	hoch
Duzgun 2008	Endpunkt nicht berichtet					
Faglia 1996	hoch	unklar ^a	ja	unklar ^{c, d}	ja	hoch
Fedorko 2016	Endpunkt nicht berichtet					
Kessler 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Khandelwal 2013	Endpunkt nicht berichtet					
Löndahl 2010	Endpunkt nicht berichtet					
Ma 2013	Endpunkt nicht berichtet					
a: keine Angaben, ob und, wenn ja, wie die endpunkterhebenden Personen verblindet wurden b: keine Angaben zu der Anzahl an ausgewerteten Patienten je Behandlungsarm c: keine Angaben über die Dauer der Nachbeobachtung in beiden Behandlungsgruppen d: Der Endpunkt Krankenhausaufenthaltsdauer wird in den Ergebnissen, nicht aber in den Methoden berichtet. ITT: Intention to treat						

A3.2.6.2 Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Die beiden Studien zeigen für den Endpunkt Krankenhausaufenthaltsdauer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Studie	HBO		Vergleich		Gruppenunterschied HBO vs. Vergleich [Tage] (MWD [95 %-KI]; p-Wert)
	N	Verweildauer [Tage] MW (SD bzw. Spanne)	N	Verweildauer [Tage] MW (SD bzw. Spanne)	
Doctor 1992	15 ^a	40,6 (23–65)	15 ^a	47,0 (20–69)	-6,4 ^b [k. A.]; n. s.
Faglia 1996	36		34		
	35 ^c	43,2 (31)	33 ^c	50,8 (32)	-7,6 ^b [k. A.]; 0,37

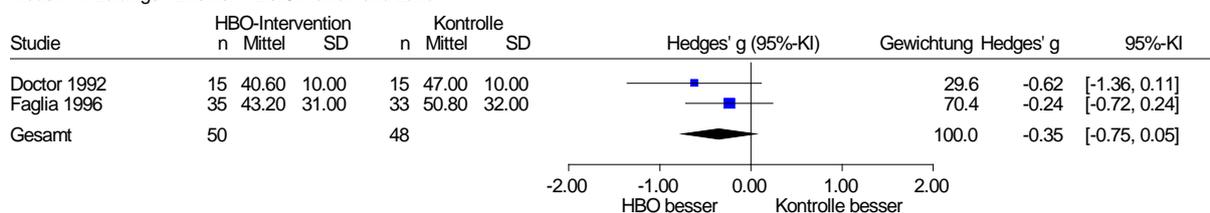
a: Die Studie berichtet nicht explizit über die Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe, sondern nur, dass in Summe 30 Patienten eingeschlossen wurden. Unter der Annahme einer gleichmäßigen Aufteilung wurde die Anzahl an Patienten je Gruppe mit 15 beziffert.
b: eigene Berechnung
c: Anzahl an ausgewerteten Patienten
HBO: hyperbare Sauerstofftherapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz;
N: Anzahl der randomisierten Patienten; n. s. nicht statistisch signifikant; SD: Standardabweichung

Meta-Analysen zur Krankenaufenthaltsdauer

Da für die Beobachtungen von Doctor 1992 keine Angaben zur Varianz vorlagen, wurden für die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse Ersetzungsverfahren mit unterschiedlichen Annahmen angewendet.

In einer ersten Analyse (siehe Abbildung 9) wurde für beide Behandlungsgruppen von Doctor 1992 eine Standardabweichung von 10 Tagen angenommen, was aus den Angaben zur Spannweite in Höhe von 42 und 49 Tagen abgeleitet wurde. Dabei trat keine Heterogenität ($I^2 = 0$) auf und es zeigt sich mit einem Hedges' g von -0,35 (95 %-KI [-0,75; 0,05]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

HBO-Intervention vs. Kontrolle
Krankenhausaufenthaltsdauer (Tage)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.74$, $df=1$, $p=0.391$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.73, $p=0.084$, $Tau=0$

Abbildung 9: Krankenhausaufenthaltsdauer – bei einer für Doctor 1992 angenommenen Standardabweichung von 10 Tagen

In einer zweiten Analyse (siehe Abbildung 10) wurde für beide Behandlungsgruppen die mittlere Standardabweichung der Vergleichsstudie Faglia 1996 übernommen, um die fehlenden Daten von Doctor 1992 zu ersetzen. Auch hier trat keine Heterogenität ($I^2 = 0$) auf und der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem Hedges' g von $-0,23$ (95 %-KI $[-0,62; 0,17]$) ebenfalls nicht statistisch signifikant.

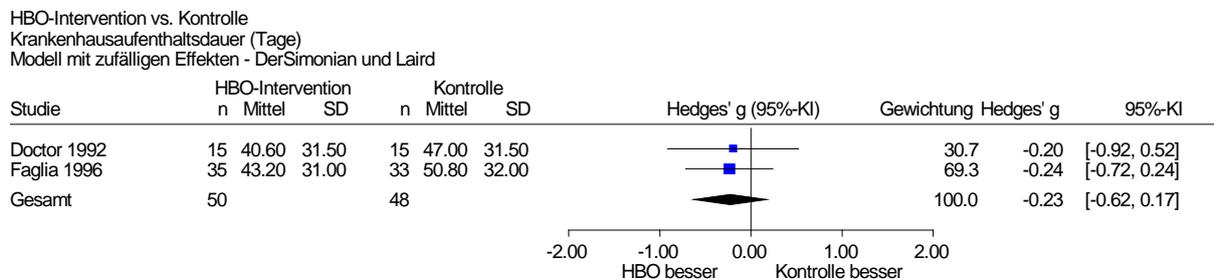


Abbildung 10: Krankenhausaufenthaltsdauer – bei einer von Faglia 1996 für Doctor 1992 übernommenen Standardabweichung

Damit war der Unterschied zwischen den Behandlungen unabhängig von der Art der gewählten Ersetzungsstrategie nicht statistisch signifikant. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der zusätzlichen HBO im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen.

A4 Kommentar

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung gewürdigt. Außerdem werden in diesem Kapitel die Aspekte gewürdigt, die in Kapitel 5 nicht adressiert wurden.

A4.1 Einordnung der Ergebnisse gegenüber anderen systematischen Übersichten

Im aktuellen Cochrane Review Kranke 2015 [57] wurden 2 weitere Studien im Vergleich zu dem vorliegenden Abschlussbericht in die Analyse eingeschlossen:

- Die Studie Lin 2001 [58] wurde für die vorliegende Nutzenbewertung in der Studienselektion im Volltext ausgeschlossen, da sie nur als Abstract verfügbar ist und außer einem nicht patientenrelevanten Endpunkt (vaskuläre Funktion der peripheren Gefäße) keine für diesen Bericht relevanten Endpunkte untersuchte.
- In der zweiten Studie, Wang 2011 [59], die die HBO mit einer extrakorporalen Stoßwellentherapie vergleicht, wurde ausdrücklich auf eine verdeckte Zuteilung (Allocation Concealment) verzichtet, sodass die Gruppenzugehörigkeit vorhersehbar war. Anders als im Cochrane Review wurde diese Studie daher von der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Studienübergreifend kommen Kranke und Kollegen in ihrer systematischen Übersicht zu dem Schluss, dass die HBO kurzfristig einen positiven Effekt auf den Wundverschluss der diabetesbedingten chronischen Fußulzera haben und möglicherweise die Majoramputationsraten senken kann. Allerdings sind die Studien nach ihrer Aussage zumeist mit deutlichen methodischen Mängeln behaftet, sodass die Evidenzlage keine finale Aussage zu einem Nutzen der zusätzlichen HBO im Hinblick auf eine vollständige Wundheilung und die Vermeidung von Amputationen erlaube. Die Studie Löndahl 2010, der neben der erst kürzlich veröffentlichten Studie Fedorko 2016 als einziger im vorliegenden Bericht ein niedriges Verzerrungspotenzial zugesprochen wurde, wurde von Kranke et al. insgesamt kritischer bewertet, weil in der Studienpublikation Angaben dazu fehlen, ob die Randomisierungsumschläge sequenziell nummeriert und blickdicht waren.

In der Systematischen Übersicht Stoekenbroek 2014 [60] blieb die Studie von Khandelwal 2013 ohne Nennung eines Ausschlussgrundes unberücksichtigt. Obgleich die Autoren eine Heterogenität der Studienpopulationen und der Definition einer peripheren Ischämie erkennen, sehen sie insbesondere bei Patienten mit DFS und peripherer Ischämie einen möglichen Vorteil hinsichtlich eines vollständigen Wundverschlusses zugunsten der HBO. Hierfür erfolgte eine Subgruppenanalyse, in der die Studien mit Patienten mit ischämischen Ulzera (Abidia 2003, Faglia 1996, Löndahl 2010) den Studien zu nicht ischämischen Ulzera (Kessler 2003, Ma 2013) gegenübergestellt wurden. Anders als im vorliegenden Bericht blieben die Ergebnisse von Doctor 1992 und Duzgun 2008 darin aufgrund des unbekanntenen vaskulären Status der eingeschlossenen Patienten unberücksichtigt. Stoekenbroek et al.

schränken jedoch selbst ein, dass die Ergebnisse ihrer Subgruppenanalyse aufgrund der geringen Datenmenge nicht als definitiv gelten können.

Aufgrund der geringen Validität der 7 von Stoekenbroek et al. eingeschlossenen Studien wird eine regelhafte Anwendung der HBO von Stoekenbroek und Kollegen nicht befürwortet, zumal aktuell keine verlässliche Spezifizierung der Therapieparameter und der Patienten, die in besonderem Maße von der Behandlung profitieren würden, getroffen werden kann. Die Autoren sprechen sich daher genau wie Kranke und Kollegen dafür aus, dass weitere Studien mit ausreichend hoher Fallzahl und Validität benötigt werden, um die Wirksamkeit der zusätzlichen HBO abschließend beurteilen zu können. Beide Übersichtsarbeiten konnten die Studie Fedorko 2016 aufgrund des Publikationsdatums in 2016 nicht berücksichtigen.

A4.2 Einordnung der Ergebnisse gegenüber nationalen und internationalen Leitlinien

Basierend auf den Studienergebnissen von Löndahl 2010 befürwortet eine deutsche S3-Leitlinie aus 2012 [19] die zusätzliche Anwendung der HBO bei amputationsbedrohten Extremitäten nach Ausschöpfen der Revaskularisationsmaßnahmen mit einem Empfehlungsgrad B. Die Ergebnisse von Fedorko 2016, Khandelwal 2013 und Ma 2013 können erst in der Aktualisierung dieser Leitlinie nach Ablauf der Gültigkeit (30.04.2016) berücksichtigt werden.

Die Nationale VersorgungsLeitlinie „Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen“ aus 2010 [61] beinhaltet keine Aussage oder Empfehlung zur HBO, wird jedoch derzeit aktualisiert.

In einer im August 2015 aktualisierten Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [62] wird die HBO zur Behandlung eines DFS (außerhalb von klinischen Studien) explizit nicht empfohlen. Hierfür wurden jedoch ausschließlich die Ergebnisse der Studien Abidia 2003, Faglia 1996, Löndahl 2010 und Ma 2013 herangezogen. Die Studien Doctor 1992, Duzgun 2008 und Khandelwal 2013 wurden wegen Gründen wie ungeeignetes Studiendesign oder ungeeignete Standardwundversorgung aus der Analyse ausgeschlossen. Die Studie Fedorko 2016 konnte auch hier aufgrund des Publikationsdatums nicht berücksichtigt werden. Die Studie Kessler 2003 wurde offenbar nicht identifiziert. Auf Basis der eingeschlossenen Studien bescheinigt die NICE-Leitliniengruppe der HBO eine (im Vergleich zu der alleinigen Standardwundversorgung) höhere Wundverschlussrate nach 12 Wochen, jedoch bei schwacher Evidenzlage. Für die Amputationsrate, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen fand die Gruppe keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsformen. Diese Einschätzung deckt sich trotz des abweichenden Studienpools weitestgehend mit den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung.

In der aktuellen evidenzbasierten Leitlinie der Undersea and Hyperbaric Medical Society [63] schlagen die Autoren die HBO als ergänzende Maßnahme zur Standardwundversorgung bei Patienten mit einem DFS ab Wagner-Grad III oder größer vor, um das Risiko von Majoramputationen und Wundheilungsstörungen zu senken. Hierbei verweisen sie jedoch explizit

auf die moderate Evidenzlage und sprechen lediglich eine „Kann-Empfehlung“ aus. Für Patienten mit einem diabetischen Ulkus Wagner-Grad II sprechen sie sich mit einer „Kann-Empfehlung“ gegen die HBO als ergänzende Maßnahme aus.

A4.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in Kapitel 5 adressiert wurden:

- Diskussion von möglichen Effektmodifikatoren (Ulkus Schweregrade, Vorliegen einer Angio- / Neuropathie), die die höhere Rate von beobachteten Wundverschlüssen und die gleichzeitig höhere Majoramputationsrate in der HBO-Gruppe von Löndahl 2010 erklären könnten (Kapitel 5)
- Berücksichtigung der Angiopathie-Subgruppenanalysen von Löndahl 2010 (Kapitel 5)

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.3.1 bis A4.3.5 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich unter anderem durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in den Abschnitten A1.2 und A2.2 dargestellt.

A4.3.1 Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungszeitpunkte

In 2 Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass im Vorbericht kein Auswertungszeitraum definiert worden sei, innerhalb dessen der Therapieeffekt der HBO zu erwarten gewesen wäre, und sämtliche Auswertungszeiträume eingeschlossen worden seien. Deshalb schlägt 1 Stellungnehmender vor, für den Endpunkt Wundverschluss ausschließlich Daten nach 12 Wochen (nach Behandlungsbeginn) zu berücksichtigen und sämtliche Studien(daten), deren Auswertungszeitraum 6 Monate überschreitet, aus der Nutzenbewertung auszuschließen. Zudem plädiert der zweite Stellungnehmende für die Berücksichtigung der Zwischenauswertung von Löndahl 2010 nach 3 Monaten.

Da auf Basis der vorliegenden Daten keine verlässliche Aussage getroffen werden kann, nach welcher Behandlungs- und / oder Nachbeobachtungsdauer mit einer vollen Entfaltung eines möglichen Behandlungseffekts gerechnet werden kann, wurden alle relevanten Studien unabhängig von deren Auswertungszeitpunkt berücksichtigt. Wie in Kapitel 3 aufgeführt, flossen bei Angabe von mehreren Auswertungszeitpunkten primär die Ergebnisse nach 3 bis 9 Monaten in die jeweilige Meta-Analyse ein.

Die Zwischenergebnisse nach 3 Monaten aus Löndahl 2010 basieren auf der Per-Protocol-Population. Da für die vorliegende Nutzenbewertung primär die Daten aus den ITT-Analysen herangezogen werden, werden die Ergebnisse dieser Zwischenauswertung nicht berücksichtigt.

A4.3.2 Relevanter Studienpool

A4.3.2.1 Berücksichtigung der Studie Khandelwal 2013

In 2 Stellungnahmen wird die für Khandelwal 2013 ausgewählte antiseptische Wundbehandlung als Kontrolltherapie als in Deutschland und international nicht übliche Standardtherapie eingestuft. Zudem erfüllt die Studie nach Auffassung eines Stellungnehmenden nicht die methodischen Anforderungen an eine wissenschaftliche Untersuchung.

Ein Ausschluss der Studie Khandelwal 2013 aufgrund der bestehenden methodischen Mängel erfolgt nicht, da die Studie sämtliche zu Projektstart festgelegten Einschlusskriterien erfüllt und diese methodischen Mängel bereits in der Bewertung des Verzerrungspotenzials und der qualitativen Ergebnissicherheit berücksichtigt wurden. Daher wird das Vorgehen des Vorberichts beibehalten und der antiseptische Kontrollarm der Studie in die Meta-Analyse eingeschlossen. In der Gesamtschau wird berücksichtigt, dass das Antiseptikum EUSOL, das über Jahrzehnte hinweg zur lokalen Wundbehandlung eingesetzt wurde, seit etwa 25 Jahren kontrovers gesehen [64,65] und vielfach nicht mehr empfohlen wird [66]. Um der Unsicherheit der Relevanz dieser antiseptischen Wundbehandlung Rechnung zu tragen, erfolgt im Abschlussbericht für den Endpunkt Wundverschluss eine Sensitivitätsanalyse ohne Einschluss der Studie Khandelwal 2013. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse fließen in die Ableitung der Beleglage ein und sind ein Grund dafür, dass insgesamt nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen erkannt wird (siehe A3.2.2.1.2).

A4.3.2.2 Identifikation potenzieller Ursachen der extremen Ergebnisse bei Duzgun 2008

1 Stellungnehmender sieht es als erforderlich an, dass mögliche Ursachen für die extremen Ergebnisse bei Duzgun 2008 für die Endpunkte Wundverschluss sowie Minor- und Majoramputationen hinterfragt und diskutiert werden.

Für den (im Vergleich zu den übrigen Studien) extrem abweichenden Effektschätzer der Studie Duzgun 2008 beim Endpunkt Wundverschluss und den deutlich abweichenden Effektschätzer bei den Endpunkten Minor- und Majoramputationen konnten keine Ursachen identifiziert werden, die über die Studieninterventionen hinausgehen. Im Abschlussbericht ist für alle 3 Endpunkte ein entsprechender Passus ergänzt (siehe 4.5.2). Zudem erfolgt, wie schon im Vorbericht, für den Wundverschluss eine Sensitivitätsanalyse ohne die extremen Werte dieser Studie (siehe A3.2.2.1.2). Eine solche Sensitivitätsanalyse zu den Endpunkten Minor- und Majoramputation scheint aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte nicht notwendig.

A4.3.2.3 Weitere einzuschließende Literatur

In 3 Stellungnahmen wird auf die im Januar 2016 veröffentlichte RCT Fedorko 2016 hingewiesen. Zudem wird in 2 Stellungnahmen der Einschluss der Kohortenstudie Margolis 2013 [67] angeregt.

Die Studie Fedorko 2016 ist bereits identifiziert und wird im vorliegenden Abschlussbericht eingeschlossen. Aufgrund der Einschlusskriterien und der Verfügbarkeit von mehreren relevanten RCTs kann von einem Einschluss von Studientypen mit geringerer qualitativer Ergebnissicherheit (zum Beispiel von Kohortenstudien) abgesehen werden.

A4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials

In 1 Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass das Verzerrungspotenzial der beiden Sham-kontrollierten Studien Abidia 2003 und Löndahl 2010 auf Studienebene aufgrund der unterschiedlichen Einschätzung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung unterschiedlich bewertet worden sei.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Studien in der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist die unterschiedliche Einschätzung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung. Während für Löndahl 2010 sowohl ein vorab publiziertes Studienprotokoll [39] als auch ein Studienregistereintrag [40] vorliegt, finden sich für Abidia 2003 keinerlei a priori festgelegten Informationen zum Studiendesign. Um den für Löndahl 2010 ausstehenden Ergebnissen nach 18, 21 und 24 Monaten sowie zum Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität Rechnung zu tragen, wurde die Einschätzung auf Studienebene zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte entsprechend angepasst (*unklar*).

Darüber hinaus bleibt für Abidia 2003 mit nur 16 ausgewerteten Patienten die Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar. Bei Löndahl 2010 hingegen werden die Blocklänge und eine stratifizierte Randomisierung berichtet, sodass für diese Studie von einer computerbasierten und somit adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen werden kann. Hier kam es in Tabelle 14 des Vorberichts zu einem Übertragungsfehler – anstelle mit *ja* wurde die Einschätzung zur Erzeugung der Randomisierungssequenz bei Löndahl 2010 fälschlicherweise mit *unklar* angegeben. Dies wurde für den vorliegenden Abschlussbericht korrigiert.

In Abwägung aller bekannten Informationen kann daher die Einschätzung des jeweiligen Verzerrungspotenzials auf Studienebene für beide genannten Studien beibehalten werden.

A4.3.4 Methodik zur Ableitung der Beleglage

In 1 Stellungnahme wird angemerkt, dass die Darstellung zur Ableitung der Beleglage nicht der im IQWiG-Methodenpapier beschriebenen Vorgehensweise entspreche. Zum Endpunkt Wundverschluss scheine das Ergebnis der Meta-Analyse (und nicht, wie in den Methoden

dargestellt, das Ergebnis der Studie[n] mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit) leitend, um die Beleglage festzulegen. Zudem interpretiert der Stellungnehmende die im IQWiG-Methodenpapier beschriebene Replikation eines statistisch signifikanten Ergebnisses der Studie(n) mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit so, dass diese Replikation zwingend unabhängig (das heißt durch eine Meta-Analyse ohne nochmalige Berücksichtigung der Studie[n] mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit) erfolgen muss.

Zur Vermeidung möglicher Missverständnisse wurde die Formulierung zur Ableitung der Beleglage angepasst und insbesondere beim Endpunkt Wundverschluss die Ergebnisse der Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit vor den Ergebnissen des gesamten Studienpools genannt. Zudem ist beim Endpunkt Wundverschluss durch Hinzunahme von Fedorko 2016 das metaanalytische Ergebnis der Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit nicht mehr statistisch signifikant (siehe A3.2.2.1.2). Dies hat zur Folge, dass die Aussagen zur Beleglage auf Basis des gesamten Studienpools abgeleitet werden.

Die Replikation eines statistisch signifikanten Ergebnisses mit hoher qualitativer Sicherheit kann gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG auch durch eine Meta-Analyse erfolgen, in der neben den Ergebnissen der Studien mit hoher Ergebnissicherheit auch solche mit mäßiger Ergebnissicherheit einbezogen werden, zumal das Gewicht der Studie(n) mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit mindestens 25 % des gesamten Studienpools betragen muss. Dies impliziert, dass der gesamte Studienpool (inklusive der Studie[n] mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit) zur Replikation herangezogen werden kann.

A4.3.5 Subgruppen, Effektmodifikatoren und Sensitivitätsanalysen

A4.3.5.1 Darstellung der DFS-Schweregrade anhand der Wagner-Armstrong-Klassifikation

In 1 Stellungnahme wird angemerkt, dass die Wagner-Armstrong-Klassifikation nicht ausreichend sei, um das Wundheilungs- und Amputationsrisiko zu bestimmen. Vielmehr solle ein neues Klassifikationsschema der amerikanischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie genutzt werden, das laut Stellungnehmendem auch die Schwere der Infektion, die Wundgröße und die Lokalisation der Wunde berücksichtigt.

Die Ergebnisdarstellung der vorliegenden Nutzenbewertung basiert auf den Daten der eingeschlossenen RCTs. Da die DFS-Schweregrade in den Studien (sofern berichtet) ausschließlich mithilfe der Wagner-Klassifikation berichtet werden, kann keine Aussage zu der genannten Klassifikation der amerikanischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie getroffen werden. Eine differenzierte Darstellung der Ergebnisse nach Ulkus-Schweregrad ist (unabhängig von der Wahl der Klassifikation) auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

A4.3.5.2 Analyse von Effektmodifikatoren

1 Stellungnehmender regt an, dass zumindest für die Studie Löndahl 2010 untersucht werden sollte, inwieweit es sich beim Ulkus-Schweregrad und/oder beim Vorliegen einer

Neuropathie beziehungsweise Angiopathie um einen Effektmodifikator für den Endpunkt Wundverschluss (und gegebenenfalls für den Endpunkt Majoramputation) handeln könnte. Da die hierfür notwendigen Daten in den Publikationen nicht berichtet würden, sollten diese beim Autor erfragt werden.

Für den Abschlussbericht erfolgte eine weitere Autorenanfrage, ob die entsprechenden Subgruppendaten zugesandt werden können. Analog zur ersten Anfrage blieb auch diese zweite Anfrage unbeantwortet, sodass hinsichtlich der genannten Parameter als mögliche Effektmodifikatoren keine Aussage getroffen werden kann.

A4.3.5.3 Bewertung der Therapieeffekte der Sham-Kontrolle

In 1 Stellungnahme wird angeregt, eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen, um die Ergebnisse der nunmehr 3 Sham-kontrollierten Studien (Abidia 2003, Fedorko 2016 und Löndahl 2010) den Ergebnissen der nicht verblindeten Studien gegenüberzustellen und daraus eine (klinische) Einschätzung der verschiedenen Sham-Interventionen abzuleiten. Zudem wird in 1 weiteren Stellungnahme auf einen in Fedorko 2016 aufgeführten Aspekt verwiesen, dass die Sham-Behandlung einen negativen Einfluss auf die Kontrollgruppe haben und somit für den positiven Effekt der HBO-Therapie verantwortlich sein könne.

Da 2 (Fedorko 2016 und Löndahl 2010) der 3 Sham-kontrollierten und somit doppelblinden Studien eine hohe qualitative Ergebnisqualität besitzen, lässt sich in Sensitivitätsanalysen nicht zwischen dem Einfluss einer Sham-Kontrolle und einer insgesamt höheren Ergebnissicherheit differenzieren. In der Meta-Analyse zum Wundverschluss zeigt sich nach Ausschluss der Duzgun-Studie eine recht homogene Datenlage ($I^2 = 7,6\%$). Da dieses geringfügig vorhandene Ausmaß von Heterogenität erkennbar durch die diskrepanten Ergebnisse der beiden Sham-kontrollierten Studien verursacht wird, ergeben sich keine Anhaltspunkte, die für einen Einfluss von Ergebnissicherheit oder Sham-Kontrolle auf die Ergebnisse sprechen könnten.

Zum Einwand eines möglichen negativen Einflusses der Sham-Kontrolle auf die Endpunkte Wundheilung und Amputationsrisiko kann auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussage getroffen werden. Dieser Einwand steht jedoch im Gegensatz zur Argumentation von Stoekenbroek et al., die in ihrer systematischen Übersicht [60] insbesondere für Patienten mit ischämischen Ulzera die Gefahr einer Unterschätzung der HBO-bedingten Effekte sehen. Sie sind der Meinung, dass auch das Einatmen von hyperbarer Atemluft die Sauerstoffkonzentration im Blut der Kontrollgruppe steigern und damit einen positiven Behandlungseffekt zur Folge haben kann. Diese Aussage kann anhand der aktuellen Datenlage jedoch ebenso wenig beurteilt werden.

A5 Literatur

1. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot. Amsterdam: IWGDF; 1999.
2. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG et al. Diabetic foot ulcers; part II: management. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(1): 21e1-e24.
3. Tentolouris N. Introduction. In: Katsilambros N, Dounis E, Makrilakis K, Tentolouris N, Tsapogas P (Ed). *Atlas of the diabetic foot*. Chichester: Wiley; 2010. S. 1-10.
4. Vileikyte L. Diabetic foot ulcers: a quality of life issue. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(4): 246-249.
5. Goodridge D, Trepman E, Embil JM. Health-related quality of life in diabetic patients with foot ulcers: literature review. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2005; 32(6): 368-377.
6. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2014; 9(Suppl 2): S169-S177.
7. Müller N, Tabitha H, Freitag M, Gerste B, Haupt C, Müller UA. Diabetes mellitus Typ 2. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra B-P, Schmacke N (Ed). *Schwerpunkt: Depression*. Berlin: Schattauer; 2013/2014. S. 131-154. (Versorgungs-Report; Band 2013/2014).
8. Sämann A, Tajiyeva O, Müller N, Tschauer T, Hoyer H, Wolf G et al. Prevalence of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: a cross-sectional study. *Diabet Med* 2008; 25(5): 557-563.
9. Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. Diabetes mellitus in Deutschland. *GBE kompakt* 2011; 2(3): 1-6.
10. Heller G, Günster C, Schellschmidt H. Wie häufig sind Diabetes-bedingte Amputationen unterer Extremitäten in Deutschland? *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(09): 429-433.
11. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 1): 225-231.
12. O'Loughlin A, McIntosh C, Dinneen SF, O'Brien T. Basic concepts to novel therapies: a review of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2010; 9(2): 90-102.
13. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Spraul M. Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004; 13(Suppl 2): 9-30.
14. Faglia E, Favales F, Quarantiello A, Calia P, Clelia P, Brambilla G et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 625-630.
15. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35(6): 528-531.

16. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2(2): 64-122.
17. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(Suppl 1): S78-S89.
18. Doupis J, Aristidis V. Classification, diagnosis, and treatment of diabetic foot ulcers. *Wounds* 2008; 20(6): 117-126.
19. Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung. Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz [online]. 12.06.2012 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-0011_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-06.pdf.
20. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Maltezos E. The role of hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot ulcers. *Angiology* 2012; 63(4): 302-314.
21. Strauss MB, Bryant BJ, Hart GB. Transcutaneous oxygen measurements under hyperbaric oxygen conditions as a predictor for healing of problem wounds. *Foot Ankle Int* 2002; 23(10): 933-937.
22. 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.
23. Feldmeier JJ, Hopf HW, Warriner RA 3rd, Fife CE, Gesell LB, Bennett M. UHMS position statement: topical oxygen for chronic wounds. *Undersea Hyperb Med* 2005; 32(3): 157-168.
24. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127(Suppl 1): 131S-141S.
25. Sebestény M, Balogh A, Nemes A, Besznyák I. Die Wirkung hyperbaren Sauerstoffs auf die aeroben Bakterien. *Z Exp Chir* 1976; 9(2): 84-88.
26. Barnes RC. Point: hyperbaric oxygen is beneficial for diabetic foot wounds. *Clin Infect Dis* 2006; 43(2): 188-192.
27. Huang KC, Hsu WH, Peng KT, Huang TJ, Hsu RW. Hyperbaric oxygen therapy in orthopedic conditions: an evaluation of safety. *J Trauma* 2006; 61(4): 913-917.
28. Fedorko L, Bowen JM, Jones W, Oreopoulos G, Goeree R, Hopkins RB et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016; 39(3): 392-399.

29. O'Reilly D, Linden R, Fedorko L, Tarride JE, Jones WG, Bowen JM et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial comparing standard wound care with adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBOT) to standard wound care only for the treatment of chronic, non-healing ulcers of the lower limb in patients with diabetes mellitus: a study protocol. *Trials* 2011; 12: 69.
30. St. Joseph's Healthcare Hamilton. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) for chronic diabetic lower limb ulcers: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.05.2013 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621608>.
31. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25(6): 513-518.
32. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992; 38(3): 112-114, 111.
33. Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg* 2008; 47(6): 515-519.
34. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: a randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19(12): 1338-1343.
35. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2378-2382.
36. Khandelwal S, Chaudhary P, Poddar DD, Saxena N, Singh RAK, Biswal UC. Comparative study of different treatment options of grade III and IV diabetic foot ulcers to reduce the incidence of amputations. *Clin Pract* 2013; 3(1): 20-24.
37. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 998-1003.
38. Löndahl M, Landin-Olsson M, Katzman P. Hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer. *Diabet Med* 2011; 28(2): 186-190.
39. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C, Sellman A, Wykman A et al. A prospective study: hyperbaric oxygen therapy in diabetics with chronic foot ulcers. *J Wound Care* 2006; 15(10): 457-459.
40. Thelma Zoegas Foundation. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment of chronic diabetic foot ulcers: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.11.2011 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953186>.

41. Ma L, Li P, Shi Z, Hou T, Chen X, Du J. A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer. *Ostomy Wound Manage* 2013; 59(3): 18-24.
42. Chang Gung Memorial Hospital. Hyperbaric oxygen therapy in diabetics with chronic foot ulcers and improvement of quality of life: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.12.2014 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328508>.
43. David Grant U.S. Air Force Medical Center. Hyperbaric oxygen for wagner II diabetic lower extremity ulcers: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 05.11.2015 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01954901>.
44. Academic Medical Center. Does applying more oxygen cure lower extremity sores? [online]. In: *Nederlands Trial Register*. [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3944>.
45. Stoekenbroek RM, Santema TB, Koelemay MJW, Van Hulst RA, Legemate DA, Reekers JA et al. Is additional hyperbaric oxygen therapy cost-effective for treating ischemic diabetic ulcers? Study protocol for the Dutch DAMOCLES multicenter randomized clinical trial. *J Diabetes* 2015; 7(1): 125-132.
46. Academisch Medisch Centrum. DAMO₂CLES-trial [online]. [Zugriff: 17.03.2016]. URL: www.damocles-trial.nl.
47. Medical University of Graz. Hyperbaric oxygenation in diabetic ulcer: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 01.2014 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042339>.
48. Löndahl M, Katzman P, Hammarlund C, Nilsson A, Landin-Olsson M. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. *Diabetologia* 2011; 54(1): 65-68.
49. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
50. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
51. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
52. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.

53. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
54. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
55. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
56. Andrés AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
57. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6): CD004123.
58. Lin TF, Chen SB, Niu KC. The vascular effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of early diabetic foot. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28(Suppl): 67.
59. Wang CJ, Wu RW, Yang YJ. Treatment of diabetic foot ulcers: a comparative study of extracorporeal shockwave therapy and hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92(2): 187-193.
60. Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, Van den Brink A, Koelemay MJ. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47(6): 647-655.
61. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen; Langfassung; Version 2.8 [online]. 02.2010 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-fusskomplikationen-vers2.8-lang.pdf>.
62. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetic foot problems: prevention and management. London: NICE; 2015. (NICE Guidelines; Band 19). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng19>.
63. Huang ET, Mansouri J, Murad MH, Joseph WS, Strauss MB, Tettelbach W et al. A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Undersea Hyperb Med* 2015; 42(3): 205-247.
64. Leaper DJ. Eusol: still awaiting proper clinical trials. *BMJ* 1992; 304(6832): 930-931.
65. Catlin L. The use of hypochlorite solutions in wound management. *Br J Nurs* 1992; 1(5): 226-229.

66. National Institute for Health and Clinical Excellence. Surgical site infections: prevention and treatment [online]. 22.10.2008 [Zugriff: 08.03.2016]. (NICE Clinical Guidelines; Band 74). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg74/resources/surgical-site-infections-prevention-and-treatment-975628422853>.

67. Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O, Papdopoulos M, Glick HA, Thom SR et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study. *Diabetes Care* 2013; 36(7): 1961-1966.

68. Wong SSL, 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.

69. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Abidia 2003

Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25(6): 513-518.

Doctor 1992

Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992; 38(3): 112-114, 111.

Duzgun 2008

Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg* 2008; 47(6): 515-519.

Faglia 1996

Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: a randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19(12): 1338-1343.

Fedorko 2016

Fedorko L, Bowen JM, Jones W, Oreopoulos G, Goeree R, Hopkins RB et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016; 39(3): 392-399.

O'Reilly D, Linden R, Fedorko L, Tarride JE, Jones WG, Bowen JM et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial comparing standard wound care with adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBOT) to standard wound care only for the treatment of chronic, non-healing ulcers of the lower limb in patients with diabetes mellitus: a study protocol. *Trials* 2011; 12: 69.

St. Joseph's Healthcare Hamilton. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) for chronic diabetic lower limb ulcers: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.05.2013 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621608>.

Kessler 2003

Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2378-2382.

Khandelwal 2013

Khandelwal S, Chaudhary P, Poddar DD, Saxena N, Singh RAK, Biswal UC. Comparative study of different treatment options of grade III and IV diabetic foot ulcers to reduce the incidence of amputations. *Clin Pract* 2013; 3(1): 20-24.

Löndahl 2010

Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 998-1003.

Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C, Sellman A, Wykman A et al. A prospective study: hyperbaric oxygen therapy in diabetics with chronic foot ulcers. *J Wound Care* 2006; 15(10): 457-459.

Löndahl M, Landin-Olsson M, Katzman P. Hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer. *Diabet Med* 2011; 28(2): 186-190.

Thelma Zoegas Foundation. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment of chronic diabetic foot ulcers: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.11.2011 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953186>.

Ma 2013

Ma L, Li P, Shi Z, Hou T, Chen X, Du J. A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer. *Ostomy Wound Manage* 2013; 59(3): 18-24.

A6.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten

Arnell P, Ekre O, Oscarsson N, Rosén A, Eriksson M, Svanberg T et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers and late radiation tissue injuries of the pelvis [online]. 02.2012 [Zugriff: 15.09.2015]. URL: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20HBO%202012-02-16%20till%20publicering.pdf>.

Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 1): 119-141.

He JD, Wu XH, Liu L, Lan ZL. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment for diabetic foot ulcers: a systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2014; 14(12): 1476-1481.

Huang ET, Mansouri J, Murad MH, Joseph WS, Strauss MB, Tettelbach W et al. A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Undersea Hyperb Med* 2015; 42(3): 205-247.

Hunt DL. Diabetes: foot ulcers and amputations. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011: pii: 0602.

Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6): CD004123.

Liu R, Li L, Yang M, Boden G, Yang G. Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(2): 166-175.

Medicare Services Advisory Committee. Hyperbaric oxygen therapy: assessment report. Canberra: MSAC; 2001. (MSAC Applications; Band 1018 - 1020). URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/7FAEE14EE6716C86CA2575AD0082FDBB/\\$File/1018%20-%201020%20-%20Hyperbaric%20Oxygen%20Therapy%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/7FAEE14EE6716C86CA2575AD0082FDBB/$File/1018%20-%201020%20-%20Hyperbaric%20Oxygen%20Therapy%20Report.pdf).

O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess* 2000; 4(21): 1-237.

O'Reilly D, Pasricha A, Campbell K, Burke N, Assasi N, Bowen JM et al. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic ulcers: systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(3): 269-281.

Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, Van den Brink A, Koelemay MJ. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47(6): 647-655.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

E1

1. Heng MC, Harker J, Csathy G, Marshall C, Brazier J, Sumampong S et al. Angiogenesis in necrotic ulcers treated with hyperbaric oxygen. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46(9): 18-28, 30-32.

E2

1. Efrati S, Gall N, Bergan J, Fishlev G, Bass A, Berman S et al. Hyperbaric oxygen, oxidative stress, NO bioavailability and ulcer oxygenation in diabetic patients. *Undersea Hyperb Med* 2009; 36(1): 1-12.

E4

1. Fagher K, Katzman P, Londahl M. Hyperbaric oxygen therapy seems to protect against QTC impairment in patients with diabetes and hard-to-heal foot ulcers. *Diabetes* 2014; 63(Suppl 1): A151.

2. Fagher K, Katzman P, Londahl M. Hyperbaric oxygen therapy reduces the risk of QTc interval prolongation in patients with diabetes and hard-to-heal foot ulcers. *J Diabetes Complications* 2015; 29(8): 1198-1202.

3. Katarina H, Magnus L, Per K, Jan A. Diabetic persons with foot ulcers and their perceptions of hyperbaric oxygen chamber therapy. *J Clin Nurs* 2009; 18(14): 1975-1985.

4. Lin TF, Chen SB, Niu KC. The vascular effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of early diabetic foot. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28(Suppl): 67.

5. Löndahl M, Katzman P, Hammarlund C, Nilsson A, Landin-Olsson M. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. *Diabetologia* 2011; 54(1): 65-68.

6. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C, Landin-Olsson M. Transcutaneous oximetry is a useful predictor of foot ulcer healing rate and patient selection to hyperbaric oxygen treatment (HBOT). *Diabetes* 2010; 59(Suppl 1): A323.

7. Peters EJ, Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Boyko EJ, Diggle M, Embil JM et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 32(Suppl 1): 145-153.

8. Sun TB, Yang CC, Kuo TB. Effect of hyperbaric oxygen on cardiac neural regulation in diabetic individuals with foot complications. *Diabet Med* 2006; 23(4): 360-366.

E5

1. Andrews KL, Houdek MT, Kiemele LJ. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine. *Prosthet Orthot Int* 2015; 39(1): 29-39.

2. Ay H, Yildiz S. The evaluation of TcPO₂ and TcPCO₂ measurement as a follow up criteria in diabetic foot treated with HBO therapy [Türkisch]. *Gulhane Medical Journal* 2004; 46(1): 20-24.
3. Baroni G, Porro T, Faglia E, Pizzi G, Mastropasqua A, Oriani G et al. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care* 1987; 10(1): 81-86.
4. Bishop AJ, Mudge E. Diabetic foot ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a review of the literature. *Int Wound J* 2014; 11(1): 28-34.
5. Boulton AJM. Hyperbaric oxygen in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Curr Diab Rep* 2010; 10(4): 255-256.
6. Braun LR, Fisk WA, Lev-Tov H, Kirsner RS, Isseroff RR. Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15(3): 267-281.
7. Chen SB, Chwo MJ, Niu KC, Wang HJ, Pei D, Lin TF. The vascular effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of early diabetic foot. *J Med Sci* 2001; 21(1): S77-S86.
8. Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. *PM R* 2009; 1(5): 471-489.
9. Gray M, Ratliff CR. Is hyperbaric oxygen therapy effective for the management of chronic wounds? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2006; 33(1): 21-25.
10. Hailey D, Jacobs P, Perry DC, Chuck A, Morrison A, Boudreau R. Overview of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer [online]. 03.2007 [Zugriff: 29.07.2015]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/470_HBOT_ov_e.pdf.
11. Health Quality Ontario. Hyperbaric oxygen therapy for non-healing ulcers in diabetes mellitus: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2005; 5(11): 1-28.
12. Heyneman CA, Lawless-Liday C. Using hyperbaric oxygen to treat diabetic foot ulcers: safety and effectiveness. *Crit Care Nurse* 2002; 22(6): 52-60.
13. Hoffmann G. Improvement of wound healing in chronic ulcers by hyperbaric oxygenation and by waterfiltered ultrared A induced localized hyperthermia. *Adv Exp Med Biol* 1994; 345: 181-188.
14. Kalani M, Jorneskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers: long-term follow-up. *J Diabetes Complications* 2002; 16(2): 153-158.
15. Linke JC, Mathieu D. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot lesions [Französisch]. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2005; 17(10): 599-602.
16. Markakis K, Bowling FL, Boulton AJ. The diabetic foot in 2015: an overview. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(Suppl 1): 169-178.
17. Neal MS. Benefits of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot lesions. *J Wound Care* 2001; 10(1): 507-509.

18. Ritchie K, Baxter S, Craig J, Macpherson K, Mandava L, McIntosh H et al. The clinical and cost effectiveness of hyperbaric oxygen therapy (HBOT). Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland; 2008. URL: <http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=9964e8a0-b1eb-46a6-949f-dbc3a57e2b64&version=-1>.
19. Thackham JA, McElwain DLS, Long RJ. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: a review. *Wound Repair Regen* 2008; 16(3): 321-330.
20. Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Arch Surg* 2003; 138(3): 272-279.
21. Wang CJ, Kuo YR, Wu RW, Liu RT, Hsu CS, Wang FS et al. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *J Surg Res* 2009; 152(1): 96-103.
22. Wang CJ, Wu RW, Yang YJ. Treatment of diabetic foot ulcers: a comparative study of extracorporeal shockwave therapy and hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92(2): 187-193.
23. Wunderlich RP, Peters EJ, Lavery LA. Systemic hyperbaric oxygen therapy: lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1551-1555.

E6

1. Hayes. *Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot wounds*. Landsdale: Hayes; 2008.
2. Stoekenbroek RM, Santema TB, Koelemay MJW, Van Hulst RA, Legemate DA, Reekers JA et al. Is additional hyperbaric oxygen therapy cost-effective for treating ischemic diabetic ulcers? Study protocol for the Dutch DAMOCLES multicenter randomized clinical trial. *J Diabetes* 2015; 7(1): 125-132.

E7

1. Abidia A, Kuhan G, Laden G. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic leg ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28(1): 64.
2. Abidia A, Kuhan G, Laden G. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic, diabetic, lower-extremity ulcers: a double-blind randomized controlled study. *Undersea Hyperb Med* 2001; 28: 48.
3. Abidia A, Kuhan G, Laden G, Bahia H, Johnson B. Role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic, diabetic, lower-extremity ulcers: a double-blind randomized controlled study. *Br J Surg* 2001; 88(5): 744.
4. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of diabetic foot ulcer: a randomized study. In: Marroni A, Oriani G, Wattel F (Ed). *Proceedings of the XXII International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine*; 04.-08.09.1996; Grafica Victoria, Bologna. Mailand: Best Publishing Company; 1996. S. 391-399.

5. Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Game FL et al. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(Suppl 1): S119-S144.
6. Hunt D. Diabetes: foot ulcers and amputations. *BMJ Clin Evid* 2009; 2009: pii: 0602.
7. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomised study [Abstract]. 3rd Scientific Meeting of Diabetic Foot Study Group; 29.08.-01.09.2002; Budapest, Ungarn.
8. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD004123.
9. Löndahl M, Hammarlund C, Katzman P. Survival in diabetic foot ulcer patients after hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes* 2012; 61(Suppl 1): A116.
10. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Apelqvist J, Sellman A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment of chronic diabetic foot ulcers. *EWMA Journal* 2009; 9(2): 83.
11. O'Reilly D, Campbell K, Burke N, Assasi N, Bowen J, Tarride JE et al. Efficacy of systemic hyperbaric oxygen therapy for non-healing diabetic ulcers of the lower limb: systematic review and metaanalysis. *Value Health* 2012; 15(4): A63.
12. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg* 2005; 92(1): 24-32.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen

E5

1. Warriner RA, Hopf HW. Enhancement of healing in selected problem wounds. In: Feldmeier JJ (Ed). Hyperbaric oxygen 2003: indications and results; the Hyperbaric Oxygen Therapy Committee report. Kensington: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2003. S. 41-55.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 December 17

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [68] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Wong [68] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp diabetes mellitus/
2	exp ulcer/
3	1 and 2
4	(diabetic* adj3 (ulcer* or foot*)).ab,ti.
5	3 or 4
6	hyperbaric oxygen/
7	(hyperbaric* adj3 oxygen*).ab,ti.
8	6 or 7
9	meta analysis*.mp.
10	search*.tw.
11	review.pt.
12	or/9-11
13	(random* or double-blind*).tw.
14	placebo*.mp.
15	or/13-14
16	12 or 15
17	5 and 8 and 16
18	limit 17 to human
19	18 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 3 2015
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations December 17, 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 18, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [68] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Lefebvre [69] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Diabetes Mellitus/
2	exp Foot Diseases/
3	exp Leg Ulcer/
4	1 and (2 or 3)
5	(diabetic* adj3 (ulcer* or foot*)).ab,ti.
6	4 or 5
7	Hyperbaric Oxygenation/
8	(hyperbaric* adj3 oxygen*).ab,ti.
9	7 or 8
10	randomized controlled trial.pt.
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	exp animals/ not humans.sh.
16	14 not 15
17	meta analysis.mp.pt.
18	review.pt.
19	search*.tw.
20	or/17-19
21	16 or 20
22	6 and 9 and 21

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search diabetic*[TIAB] AND (ulcer*[TIAB] OR foot*[TIAB])
#2	Search (hyperbaric*[TIAB] AND oxygen*[TIAB])
#3	Search (#1 AND #2)
#4	Search (clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] OR trial[TI])
#5	Search (search[TIAB] or meta analysis[TIAB] or MEDLINE[TIAB] or systematic review[TIAB])
#6	Search (#4 OR #5)
#7	Search (#3 AND #6)
#8	Search (#7 not medline[sb])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 12 of 12, December 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 11 of 12, November 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2015

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Foot Diseases] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Leg Ulcer] explode all trees
#4	#1 and (#2 or #3)
#5	(diabetic* near/3 (ulcer* or foot*)):ti,ab
#6	#4 or #5
#7	MeSH descriptor: [Hyperbaric Oxygenation] explode all trees
#8	(hyperbaric* near/3 oxygen*):ti,ab
#9	#7 or #8

ID	Search
#10	#6 and #9
#11	#10 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#12	#10 in Trials
#13	diabetic* near/3 (ulcer* or foot*)
#14	hyperbaric* near/3 oxygen*
#15	#4 or #13
#16	#7 or #14
#17	#15 and #16
#18	#17 in Other Reviews
#19	#17 in Technology Assessments

A7.2 Suche in Studienregistern

Die letzte Suche in Studienregistern erfolgte am 21.12.2015.

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie

(hyperbaric OR hbot) AND (diabetic OR diabetes) [ALL-FIELDS]
--

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

hyperbaric AND diabetic OR hyperbaric AND diabetes OR hbot AND diabetic OR hbot AND diabetes
--

A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

A8.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Chantelau, Ernst-Adolf ²	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Schmucker, Christine ²	nein	nein	nein	nein	nein	nein

² Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.