

Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'FINALER RAPID REPORT' is centered in white on a dark blue segment.

FINALER RAPID REPORT

Projekt: A24-61

Version: 1.0

Stand: 11.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1977

DOI: 10.60584/A24-61

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.05.2024

Interne Projektnummer

A24-61

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-61>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung; Finaler Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-61>.

Schlagwörter

Endpunktbestimmung, Wundheilung, Klinische Studien

Keywords

Endpoint Determination, Wound Healing, Clinical Trials as Topic

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

Die beratende Funktion des externen Sachverständigen beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus erfolgte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige

- Robert Strohal, LKH Feldkirch, Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Feldkirch, Österreich

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An den Betroffenenengesprächen nahmen 6 Personen teil.

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

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem persönlichen Austausch. Die Betroffenen waren nicht in die Berichterstellung eingebunden.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Tatjana Hermanns
- Heike Kölsch
- Philip Kranz
- Fabian Lotz
- Regine Potthast

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis.....	x
Kurzfassung	xii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	3
4 Methoden	5
4.1 Informationsbeschaffung und -bewertung.....	5
4.1.1 Wundentitäten, relevante Endpunkte und weitere Studienmerkmale	5
4.1.2 Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss.....	5
4.1.2.1 Kriterien für den Einschluss von Publikationen in die Untersuchung	5
4.1.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung.....	5
4.2 Informationssynthese.....	6
4.3 Patientenbeteiligung und Einbindung von externen Sachverständigen	7
5 Ergebnisse	8
5.1 Wundentitäten, relevante Endpunkte und zentrale Studienmerkmale	8
5.1.1 Ergebnisse der orientierenden Informationsbeschaffung.....	8
5.1.2 Wundentitäten	8
5.1.2.1 Häufigkeit chronischer Wundentitäten	9
5.1.2.2 Charakterisierung chronischer Wundentitäten.....	12
5.1.2.3 Therapie chronischer Wunden	15
5.1.3 Übersicht und Bewertung von in Studien zu chronischen Wunden erhobenen Endpunkten	17
5.1.3.1 Mortalität.....	19
5.1.3.2 Morbidität.....	19
5.1.3.2.1 Vollständiger Wundverschluss und Vermeidung eines Rezidivs – Heilung	19
5.1.3.2.2 Partieller Wundverschluss – deutliche Verbesserung der Lebenssituation	20

5.1.3.2.3	Schmerz	23
5.1.3.2.4	Hospitalisierung.....	24
5.1.3.2.5	Amputation	24
5.1.3.2.6	Wundinfektion	25
5.1.3.2.7	Debridement und Wundauflagenwechsel	26
5.1.3.2.8	Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe	26
5.1.3.2.9	Gesundheitszustand.....	28
5.1.3.2.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	28
5.1.3.2.11	Nebenwirkungen.....	31
5.1.3.3	Kombinierte Endpunkte im Therapiegebiet chronische Wunden.....	31
5.1.3.4	Geeignete Analysen	32
5.1.4	Zentrale Merkmale zur Studiendurchführung im Bereich chronischer Wunden	32
5.1.4.1	Randomisierung.....	33
5.1.4.2	Adaptives Studiendesign.....	34
5.1.4.3	Verblindung.....	34
5.1.4.4	Patientenpopulation	37
5.1.4.5	Intervention, Vergleichstherapien und Begleitbehandlungen	38
5.1.4.6	Studiendauer.....	39
5.1.4.7	Übertragbarkeit von Studienergebnissen zwischen Wundentitäten bzw. Interventionen	40
5.2	Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss	41
5.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	42
5.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	42
5.2.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	43
5.2.2	Resultierender Studienpool.....	44
5.2.3	Aktuelle Datenlage und mögliches Vorgehen zur Surrogatvalidierung des partiellen Wundverschlusses als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte ...	44
5.2.3.1	Definition und Verwendung eines Surrogatendpunkts.....	44
5.2.3.2	Aktuelle Datenlage zur Validierung des partiellen Wundverschlusses als Surrogat	44
5.2.3.3	Allgemeine Möglichkeiten einer Surrogatvalidierung.....	46
5.2.3.4	Konkretes Vorgehen zur Validierung des partiellen Wundverschlusses als Surrogat	48

6	Diskussion	51
7	Fazit	55
8	Literatur	57
Anhang A	Informationsbeschaffung.....	70
A.1	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung zu Surrogatvalidierungen des partiellen Wundverschlusses	70
A.2	Suchstrategien.....	72
A.2.1	Bibliografische Datenbanken	72
A.2.2	Weitere Informationsquellen.....	73
Anhang B	Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Therapiegebiet chronische Wunden.....	75
Anhang C	Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Rapid Report	79
Anhang D	Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen	119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Überblick über die Prävalenz von Wundentitäten in Deutschland innerhalb unterschiedlicher Patientenkollektive.....	10
Tabelle 2: In Studien zur Behandlung chronischer Wunden erhobene Endpunkte	18
Tabelle 3: Überblick über identifizierte Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	75
Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report	80

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu Surrogatvalidierungen	43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIDS	Aquired Immunodeficiency Syndrome (Erworbenes Immundefizienzsyndrom)
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CDA	Canada's Drug Agency
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CWIS	Cardiff Wound Impact Schedule
DFS-SF	Diabetic Foot Ulcer Scale Short Form
EMA	European Medicines Agency
EWMA	European Wound Management Association
FDA	Food and Drug Administration
FLQA-w	Freiburg Life Quality Assessment – Wound Module
FPQLI-WV	Ferrans and Powers Quality of Life Index – Wounds Version
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GAS	Goal Attainment Scaling
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HIV	humanes Immundefizienzvirus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Internationale Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln)
ICW	Initiative Chronische Wunden
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	Mental Component Summary (psychische Komponente)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Zulassung)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	numerische Rating-Skala
paVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCS	Physical Component Summary (körperliche Komponente)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)

Abkürzung	Bedeutung
PUSH	Pressure Ulcer Scale for Healing
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-12	Short Form-12 Health Survey
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SPIRIT	Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials
SPVU-5D	Sheffield Preference-based Venous Ulcer-5D questionnaire
sPzW	sonstige Produkte zur Wundbehandlung
STE	Surrogate Threshold Effect
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained Viral Response
TILI	Therapeutischer Index für lokale Infektionen
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VLU-QoL	Venous Leg Ulcer Quality of Life
WWS	Würzburg Wound Score

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 07.05.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung mit einer Fokussierung auf eine Bewertung der Endpunkte beauftragt.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Ausarbeitung sind

- die Beschreibung relevanter chronischer Wundentitäten,
- die Erstellung einer Übersicht zu Endpunkten, welche in klinischen Studien zur Wundbehandlung erhoben werden, und eine anschließende Bewertung der jeweiligen Operationalisierungen und der Validität der verwendeten Erhebungsinstrumente, ggf. unter Berücksichtigung der Wundentität,
- die Identifikation weiterer zentraler Studienmerkmale mit Bezug auf die jeweiligen Endpunkte wie beispielsweise die Studiendauer und die Erforderlichkeit der Verblindung und
- eine systematische Recherche nach Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss.

Methoden

Informationsbeschaffung und -bewertung

Wundentitäten, relevante Endpunkte und weitere Studienmerkmale

Zur Beschreibung relevanter chronischer Wundentitäten, zur Erstellung einer Übersicht zu Endpunkten und zur Identifikation zentraler Studienmerkmale erfolgte eine orientierende Recherche nach Publikationen unter anderem in MEDLINE, der International HTA Database, sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canada's Drug Agency (CDA) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Zusätzlich wurden die Websites des G-BA, des IQWiG, der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) durchsucht.

Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss

Es wurde eine fokussierte Recherche nach relevanten Surrogatvalidierungsstudien zur Bewertung der Validität des partiellen Wundverschlusses als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt: MEDLINE und Central.

Zusätzlich wurden relevante Referenzlisten und die Websites von G-BA, IQWiG, FDA und EMA gesichtet.

Informationssynthese

Beschreibung relevanter chronischer Wundentitäten

Anhand der Ergebnisse der orientierenden Recherche wurde eine Übersicht der identifizierten Wundentitäten erstellt. Hierbei wurden deren Häufigkeit, Epidemiologie, Ursachen, charakteristische Merkmale und spezifische Behandlungen beschrieben und darauf aufbauend die einzelnen Entitäten voneinander abgegrenzt.

Übersicht zu Endpunkten in klinischen Studien

Auf Grundlage der orientierenden Recherche wurde eine Übersicht über die in klinischen Studien zur Wundbehandlung regelhaft erhobenen Endpunkte erstellt. Dabei wurden die jeweiligen Operationalisierungen und die Validität der verwendeten Erhebungsinstrumente, ggf. unter Berücksichtigung der Wundentität, bewertet und darauf aufbauend wurde die Eignung dieser Endpunkte für die Nutzenbewertung eingeschätzt.

Identifikation weiterer zentraler Studienmerkmale mit Bezug auf die jeweiligen Endpunkte

Zentrale Anforderungen an Studien im Bereich der Wundbehandlung, wie z. B. Studiendauer, Studiengröße, Randomisierung und Notwendigkeit der Verblindung, wurden mit Bezug auf die jeweiligen Endpunkte beschrieben. Hieraus wurden Grundsätze für die Planung und Durchführung von klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung abgeleitet. Zudem wurde eine potenzielle Übertragbarkeit von Ergebnissen aus klinischen Studien zu einer Wundentität auf weitere Wundentitäten eruiert.

Surrogatvalidierungsstudien

Über die systematische Literaturrecherche identifizierte Surrogatvalidierungsstudien wurden anhand der Allgemeinen Methoden des Instituts auf ihre Eignung geprüft. Auf Basis der identifizierten Surrogatvalidierungsstudien wurde eine Einschätzung vorgenommen, ob der Endpunkt partieller Wundverschluss als valides Surrogat für patientenrelevante Endpunkte angesehen werden kann.

Ergebnisse

Entitäten chronischer Wunden

Für den vorliegenden Bericht wurden relevante Entitäten chronischer Wunden identifiziert. Dies sind zum einen chronische Wunden, deren Ursache eine Grunderkrankung ist, die den Heilungserfolg beeinflusst bzw. verhindert. Hierunter fallen das diabetische Fußulcus und Ulcus cruris (Ulcus cruris venosum, Ulcus cruris arteriosum, gemischt arteriell-venöser Ulcus cruris). Auch andere über einen längeren Zeitraum bestehende körperliche Einschränkungen (beispielsweise eine Immobilität) können die Ursache für die Entstehung einer chronischen

Wunde sein (Dekubitus). Des Weiteren können chronische Wunden u. a. durch Entzündungen oder Tumorerkrankungen, bei denen die Wunde nach der Operation nicht mehr heilt oder der Tumor selbst die Hautbarriere durchbricht, entstehen.

Relevante Endpunkte im Therapiegebiet chronischer Wunden

Allgemein patientenrelevant sind folgende Endpunkte, welche regelhaft in klinischen Studien im Therapiegebiet chronischer Wunden erhoben werden sollten:

Mortalität

Todesfälle sollten in klinischen Studien zur Behandlung chronischer Wunden regelhaft erhoben, ausgewertet und berichtet werden.

Morbidität

Vollständiger Wundverschluss und Vermeidung eines Rezidivs – Heilung

Das Erreichen eines vollständigen und nachhaltigen Wundverschlusses entspricht einer Heilung der Erkrankung. Der vollständige Wundverschluss und somit die vollständige Abheilung der Wunde hat für die Betroffenen den höchsten Stellenwert und ist bei den meisten Wundentitäten (ausgenommen ggf. palliative Behandlungssituationen) das primäre Behandlungsziel. Dieser Endpunkt ist somit patientenrelevant und sollte in jeder klinischen Studie in diesem Therapiegebiet erhoben werden.

Um die Nachhaltigkeit des vollständigen Wundverschlusses zu erheben, sollten alle randomisierten Patientinnen und Patienten unabhängig vom Erreichen eines (ggf. zwischenzeitlichen) vollständigen Wundverschlusses möglichst lange nachbeobachtet werden.

Partieller Wundverschluss – deutliche Verbesserung der Lebenssituation

Der vollständige Wundverschluss stellt zumeist das primäre Therapieziel dar. Allerdings kann in manchen Situationen auch ein partieller Wundverschluss eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation für die Patientinnen und Patienten bedeuten.

Allein auf Basis eines Vorteils einer Intervention gegenüber einer Vergleichsintervention bei der Verkleinerung einer Wundfläche lässt sich zunächst kein Nutzen begründen. Es ist zum Beispiel ohne Kenntnis und Bewertung der spezifischen Wundeigenschaft unklar, was eine 50-prozentige Verkleinerung einer Wundfläche für Patientinnen und Patienten bedeutet und ob diese Veränderung als spürbare Verbesserung der jeweiligen Lebenssituation wahrgenommen wird. Für die Ableitung eines Nutzens muss daher hinreichend sicher sein, dass sich ein partieller Wundverschluss unmittelbar auf patientenrelevante Aspekte auswirkt. Hierbei sind insbesondere die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Aktivitäten des täglichen Lebens, von Schmerzen sowie eine spürbare Veränderung einer über die Größe

hinausgehenden belastenden Wundeigenschaft (z. B. Ulzerationen) zu nennen. Dafür kann das Erreichen des partiellen Wundverschlusses in klinischen Studien an das im zeitlichen Zusammenhang stehende Erreichen einer Verbesserung in mindestens 1 unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt gekoppelt werden. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass der unter Intervention beobachtete partielle Wundverschluss für die Patientin / den Patienten relevant ist, da dieser tatsächlich mit einer Verbesserung in für die Patientinnen und Patienten unmittelbar spürbaren Endpunkten einhergeht. Des Weiteren fließen bei einer Kopplung des partiellen Wundverschlusses an die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Aktivitäten des täglichen Lebens auch potenziell belastende Eigenschaften der Wundversorgung ein wie beispielsweise die Anzahl der Verbandswechsel.

Schmerz

Bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden sind Schmerzen oft eine Kombination aus chronischem Schmerz und akutem Schmerz (z. B. beim Wundauflagenwechsel). Für die Erhebung der Schmerzintensität gibt es keine objektiven Maße. Daher ist eine Erhebung als patientenberichteter Endpunkt erforderlich. Diese sollte über ein validiertes, indikationsspezifisches oder generisches Instrument erfolgen. Ein indikationsspezifisches Instrument erlaubt in der Regel eine empfindlichere Messung der Veränderungen und ist besser interpretierbar. Es ist daher einem generischen Instrument in der Regel vorzuziehen.

(Erkrankungsbezogene) Hospitalisierung

Die Hospitalisierung sollte in Studien zur Behandlung chronischer Wunden als erkrankungsbezogene Hospitalisierung – Hospitalisierung aufgrund chronischer Wunden – erhoben werden. Um sicherzustellen, dass die Hospitalisierung auf die chronische Wunde zurückzuführen ist, sollte eine adäquate und transparente Adjudizierung der Ereignisse anhand einer prädefinierten Liste mit wundbezogenen Komplikationen (Wundblutungen, Wundinfektionen, etc.) erfolgen. Hierdurch können potenzielle Unterschiede im Versorgungskontext bei multinationalen Studien adressiert werden.

Amputation

Bei chronischen Wunden an den Unterschenkeln und Füßen (Ulcus cruris, diabetischer Fußulcus) besteht für die Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko einer Amputation im Krankheitsverlauf. Der Endpunkt Amputationen sollte in klinischen Studien zu chronischen Wunden an den Extremitäten erhoben werden.

Wundinfektion

Eine Wundinfektion ist aufgrund der klassischen Entzündungszeichen (Rötung, Überwärmung, Schwellung, Schmerz und eingeschränkter Funktion) regelhaft durch die Patientinnen und Patienten wahrnehmbar und kann zudem im fortgeschrittenen Stadium zu schwerwiegenden

Komplikationen wie einer lebensbedrohlichen Sepsis führen. Die Erhebung des Endpunkts Wundinfektion muss auf diesen klinischen Anzeichen und einer für die Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik beruhen und sollte dabei über etablierte Systematiken der jeweiligen Wundentitäten erfolgen.

Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe

Endpunkte zu Aktivitäten des täglichen Lebens und sozialer Teilhabe sind patientenrelevant, werden in klinischen Studien im Therapiegebiet chronische Wunden jedoch selten erhoben.

Die Einschränkungen der Betroffenen in diesen beiden Bereichen können insbesondere aus den Schmerzen, der eingeschränkten Mobilität und der Scham aufgrund von Wundgeruch / Exsudat resultieren.

Mit den Erhebungen des Endpunkts Aktivitäten des täglichen Lebens sollen die Fähigkeiten einer Person, grundlegende und instrumentelle alltägliche Aufgaben selbstständig auszuführen, beurteilt werden. Zu grundlegenden Aktivitäten gehören u. a. Baden / Duschen, Körperpflege, Anziehen, Toilettengang und Essen. Zu instrumentellen Aktivitäten gehören komplexere Aktivitäten, die für ein unabhängiges Leben notwendig sind, wie z. B. die Zubereitung von Mahlzeiten oder Einkaufen.

Für die soziale Teilhabe findet sich in der Literatur keine einheitliche, eingegrenzte Definition. Es werden verschiedene Formen der sozialen Teilhabe beschrieben, die die soziale Bindung (Beziehungen zu Menschen), die informelle soziale Teilhabe (gemeinsame Aktivitäten mit anderen Menschen) sowie ehrenamtliche Tätigkeiten umfassen.

Im Therapiegebiet chronische Wunden sollten sowohl die Aktivitäten des täglichen Lebens als auch die soziale Teilhabe mit geeigneten, validierten Instrumenten erhoben werden. Da die Ziele zur sozialen Teilhabe oder zu Aktivitäten des täglichen Lebens übergreifend für die Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden sehr heterogen sein können, kann es für die Erhebung dieser Endpunkte sinnvoll sein, für jede Patientin und jeden Patienten individuelle Ziele zu vereinbaren und die Beschreibungen der einzelnen Zielerreichungsstufen in Abstimmung zwischen Patientin bzw. Patient und Ärztin bzw. Arzt festzulegen.

Die Endpunkte Wundgeruch und Exsudat (Anstieg der Exsudatmenge und / oder Änderung der Farbe) sind allein aus der direkten Messung des Geruchs bzw. des Exsudats nicht ausreichend, um einen Nutzen zu begründen. Eine Relevanz ergibt sich für die Patientinnen und Patienten jedoch, wenn das Auftreten dieser Ereignisse zu sozialer Isolation und eingeschränkter Teilnahme am gesellschaftlichen Leben führt. Diese komplexen Zusammenhänge können z. B. über eine alleinige Abfrage der Geruchswahrnehmung nicht abgebildet werden. Diese Endpunkte müssen daher immer mit Bezug auf die daraus

resultierenden Einschränkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens oder die soziale Teilhabe der Patientinnen und Patienten erhoben werden.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand ist patientenrelevant. In Studien zur Behandlung chronischer Wunden kann die visuelle Analogskala des EQ-5D-Fragebogens zur Erhebung des Gesundheitszustands eingesetzt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind patientenrelevant. Allgemein sollten diese über validierte Instrumente erhoben werden, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend evaluiert sind. Sowohl generische als auch krankheitsspezifische Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen in deutschsprachiger Form vor.

Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie zur Behandlung chronischer Wunden müssen im Studienverlauf aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UEs) nach einem etablierten System (z. B. Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Zulassung [MedDRA]) dokumentiert werden, unabhängig davon, ob jedes UE erfasst werden soll oder nur eine nach Inhalt oder Schweregrad vordefinierte Auswahl. Notwendig ist in jedem Fall die Erhebung aller schwerwiegenden UEs (SUEs) und aller UEs, die zum Therapieabbruch geführt haben. Für diese übergeordneten UE-Endpunkte sollten jeweils die Gesamtraten (Patientinnen und Patienten mit Ereignis) dargestellt werden.

Studienmerkmale

Klinische Studien im Therapiegebiet chronische Wunden sollten als RCTs durchgeführt werden. Zur Beantwortung von Fragestellungen im Therapiegebiet Wundbehandlung sind auch RCTs mit einem adaptiven Design denkbar, die es ermöglichen, auf zwischenzeitlich gewonnene Erkenntnisse innerhalb der Studie zu reagieren und Anpassungen für den weiteren Studienverlauf vorzunehmen. Bei der Durchführung einer Studie sollten sowohl Patientinnen und Patienten, Studienpersonal als auch die Personen, die die Endpunkterhebung vornehmen, verblindet sein. Sollte keine Verblindung durchgeführt werden – beispielsweise, weil die zur Aufrechterhaltung der Verblindung eingesetzten Maßnahmen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den relevanten Versorgungskontext potenziell gefährden – sollte zumindest sichergestellt werden, dass die obligatorische Teilnehmerinformation und -aufklärung über den potenziellen Nutzen oder Schaden der in der Studie eingesetzten Behandlungsoptionen neutral durchgeführt wird. Das ist insbesondere relevant für subjektiv erhobene Endpunkte wie z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität. Sofern in 1 Studie mehr als 1 Wundentität oder Wunden mit verschiedenen

Charakteristika betrachtet wird, ist es notwendig, die verschiedenen Entitäten als Stratifizierungsfaktor festzulegen und entsprechende Subgruppenanalysen zu planen.

Eine notwendige Voraussetzung für aussagekräftige Studien ist, dass die jeweiligen Behandlungen in den Studienarmen im Studienprotokoll klar definiert sind und sich zwischen den Studienarmen möglichst nur in der Prüf- bzw. Vergleichsintervention unterscheiden. Die Vergleichstherapie in einer Studie sollte die Standardbehandlung für das Behandlungsstadium der jeweiligen chronischen Wunde gemäß dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse abbilden. Bei der Studienplanung ist zu beachten, dass die Wundbehandlung während der Studie in den meisten Fällen aus einer Kombination verschiedener wundtyp- und phasenspezifischer Interventionen bzw. Therapiepausen bestehen kann. Im Studienprotokoll ist daher der Behandlungsalgorithmus für die kontrollierte Fortführung der Behandlung nach der initialen Studienbehandlung möglichst konkret festzulegen. Entsprechend sollten Leitplanken zur optimalen Therapiesteuerung definiert werden, die neben der Prüf- und Vergleichsintervention eine in weiten Teilen standardisierte und phasengerechte Behandlung aller eingeschlossener Patientinnen und Patienten nach der initialen Studienbehandlung sicherstellt. Auch der Einsatz von Begleittherapien zur Wundbehandlung sowie zur Behandlung der den chronischen Wunden zugrunde liegenden Erkrankungen sollte in den Studienarmen gleichermaßen erfolgen, dem aktuellen Versorgungsalltag entsprechen und im Studienprotokoll festgelegt werden.

Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, ist eine ausreichend lange Behandlungszeit inklusive einer sich anschließenden Nachbeobachtungszeit der erhobenen Endpunkte erforderlich. Die Mindestlaufzeit einer klinischen Studie im Therapiegebiet chronische Wunden ist dabei variabel und abhängig vom Therapieziel bzw. von den betrachteten Endpunkten zu wählen. Bei Studien mit dem Therapieziel einer Heilung (vollständiger Wundverschluss) sollte sich die Laufzeit an der erwarteten Zeit bis zur nachhaltigen Heilung orientieren. Hierfür wird eine minimale Gesamtstudiendauer von 6 Monaten angenommen. Bei Studien mit dem Therapieziel einer deutlichen Verbesserung (partieller Wundverschluss gekoppelt an einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt) können kürzere Gesamtstudiendauern ausreichend sein, sollten aber 3 Monate nicht unterschreiten. Bei der Untersuchung von Interventionen mit kurzfristigen Therapiezielen (wie beispielsweise die Infektionsresolution oder Schmerzverminderung) ist das übergeordnete Ziel für den Einsatz von Produkten zur Wundbehandlung zu bedenken, nämlich zur vollständigen Wundheilung beizutragen oder mindestens eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation für die Patientinnen und Patienten zu erreichen. Es ist nicht auszuschließen, dass phasenspezifische Interventionen, die nur kurzzeitig angewendet werden und deren Nutzen über kurzfristig erreichbare Endpunkte begründet werden soll, Einfluss auf erst später erreichbare Endpunkte wie den vollständigen Wundverschluss haben können. Es ist daher nicht sinnvoll, den Nutzen einer Prüfintervention zur Wundbehandlung allein auf Basis des kurzzeitig beobachteten

Effekts abzuleiten bzw. Studien mit einer verkürzten Studiendauer von unter 3 Monaten zu planen.

In begründeten Fällen kann eine Übertragung von Studienergebnissen (z. B. von einer Wundentität auf eine andere; von einer Intervention auf eine andere) geprüft und ggf. vorgenommen werden. Der methodische Ansatz zur Prüfung von Übertragbarkeit von Evidenz besteht darin, anhand der Evidenz zu einer teilweise abgewandelten Fragestellung (z. B. andere Intervention; andere Population) nachzuweisen, dass eine hinreichende Ähnlichkeit in den für Nutzen und Schaden relevanten Effekten vorliegt. Hierfür müssen bestimmte Mindestkriterien an die Aufbereitung der zur Verfügung stehenden Evidenz erfüllt sein. Dies umfasst die Definition der Ausgangs- und Zielfragestellungen, die Durchführung einer systematischen Informationsbeschaffung sowie die umfassende Aufbereitung der spezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten und der chronischen Wunden in den für die Übertragung relevanten Studienberichten und Publikationen für die Ausgangs- wie auch die Zielfragestellung. Übertragung von Evidenz ist grundsätzlich mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher sollten in den Studien zur Beantwortung der Ausgangsfragestellung hinreichend große und konsistente Effekte über mehrere Endpunkte hinweg vorliegen.

Partieller Wundverschluss als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte

Auf Grundlage einer systematischen Informationsbeschaffung wurde keine valide Surrogatvalidierungsstudie für den Endpunkt partieller Wundverschluss als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt identifiziert. Im vorliegenden Bericht wird jedoch ein Vorschlag für die Planung einer Surrogatvalidierungsstudie unterbreitet, nach deren Durchführung Aussagen zur Validität des partiellen Wundverschlusses als Surrogat für andere patientenrelevante Endpunkte getroffen werden können.

Fazit

Der vorliegende Bericht gibt Empfehlungen zur Planung und Durchführung von versorgungsrelevanten Studien im Therapiegebiet chronische Wunden. Entscheidende Punkte sind die Festlegung eines Behandlungsprotokolls zur Prüf- als auch zur Vergleichsintervention und zu etwaigen Begleitbehandlungen sowie die Festlegung einer angemessenen Beobachtungsdauer. Auch bei der Untersuchung von Interventionen mit kurzfristigen Therapiezielen sollte eine ausreichend lange Beobachtungsdauer geplant werden, um hinreichend sicher negative Auswirkungen auf das übergeordnete Therapieziel der vollständigen Wundheilung bzw. der deutlichen Verbesserung der Lebenssituation ausschließen zu können.

Es sollten sowohl Patientinnen und Patienten, Studienpersonal und Personen zur Endpunkterhebung verblindet werden. Die obligatorische Teilnehmerinformation und -

aufklärung über den potenziellen Nutzen oder Schaden der in der Studie eingesetzten Behandlungsoptionen sollte neutral durchgeführt werden. Einen hohen Stellenwert hat neben dem Endpunkt des vollständigen Wundverschlusses insbesondere die Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Morbidität, zu Aktivitäten des täglichen Lebens, zur sozialen Teilhabe, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Die konsequente Umsetzung dieser Empfehlungen wird die Evidenzlage zur Behandlung chronischer Wunden und damit auch die Versorgung der Patientinnen und Patienten deutlich verbessern.

Der vollständige Wundverschluss stellt zumeist das primäre Therapieziel dar, allerdings kann in manchen Situationen auch ein partieller Wundverschluss eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation für die Patientinnen und Patienten bedeuten. Allein auf Basis eines Vorteils bei der Verkleinerung einer Wundfläche lässt sich allerdings in der Regel kein Nutzen begründen. Es ist zum Beispiel ohne Kenntnis und Bewertung der spezifischen Wundeigenschaft unklar, was eine 50-prozentige Verkleinerung einer Wundfläche für Patientinnen und Patienten bedeutet und ob diese Veränderung als spürbare Verbesserung der jeweiligen Lebenssituation wahrgenommen wird. Für die Ableitung eines Nutzens muss daher hinreichend sicher sein, dass sich ein partieller Wundverschluss unmittelbar auf patientenrelevante Aspekte auswirkt. Hierbei sind insbesondere die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Aktivitäten des täglichen Lebens, von Schmerzen sowie eine spürbare Veränderung einer über die Größe hinausgehenden belastenden Wundeigenschaft (z. B. Ulzerationen) zu nennen. Dafür kann das Erreichen des partiellen Wundverschlusses in klinischen Studien an das im zeitlichen Zusammenhang stehende Erreichen von mindestens 1 unmittelbar patientenrelevanten Ereignis gekoppelt werden.

Geeignete Studien, die die Validität des Endpunkts partieller Wundverschluss als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte untersuchen, und den Anforderungen an eine Surrogatvalidierungsstudie entsprechen, liegen bislang nicht vor. Im vorliegenden Rapid Report wird daher ein Vorschlag für die Planung einer Surrogatvalidierungsstudie unterbreitet.

1 Hintergrund

Sonstige Produkte zur Wundbehandlung (sPzW) sind eine von drei 2019 gesetzlich festgelegten Gruppen von Produkten, die zur Wundbehandlung eingesetzt werden. Hierbei unterscheiden sich sPzW gegenüber Verbandmitteln dadurch, dass sie über eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungsweise im menschlichen Körper der Wundheilung dienen (vgl. § 31 Absatz 1a SGB V). SPzW können nach Prüfung des medizinischen Nutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und Aufnahme in die Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig werden. Gemäß weiterer Gesetzesänderungen, die 2023 in Kraft traten, berät der G-BA die Hersteller von sPzW insbesondere zu konkreten Inhalten der vorzulegenden Unterlagen und Studien einschließlich der patientenrelevanten Endpunkte.

Daher hat der G-BA gemäß § 91 SGB V in seiner Sitzung vom 07.05.2024 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung mit einer Fokussierung auf eine Bewertung der Endpunkte gemäß § 139b Absatz 1 Satz 1 i. V. m. § 139a Absatz 3 SGB V zu beauftragen.

2 Fragestellung

Ziele der vorliegenden Ausarbeitung sind

- die Beschreibung relevanter chronischer Wundentitäten,
- die Erstellung einer Übersicht zu Endpunkten, welche in klinischen Studien zur Wundbehandlung erhoben werden, und eine anschließende Bewertung der jeweiligen Operationalisierungen und der Validität der verwendeten Erhebungsinstrumente, ggf. unter Berücksichtigung der Wundentität,
- die Identifikation weiterer zentraler Studienmerkmale mit Bezug auf die jeweiligen Endpunkte wie beispielsweise die Studiendauer und die Erforderlichkeit der Verblindung und
- eine systematische Recherche nach Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 07.05.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer wissenschaftlichen Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung mit einer Fokussierung auf eine Bewertung der Endpunkte beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurde ein externer Sachverständiger eingebunden.

Im Zeitraum zwischen dem 24.06.2024 und dem 15.07.2024 wurden Betroffene in Einzelgesprächen konsultiert, um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck davon zu gewinnen, wie die Betroffenen das Vorliegen chronischer Wunden erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen.

Der vorläufige Rapid Report in der Version 1.0 vom 07.01.2025 wurde am 08.01.2025 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 28.01.2025 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report wurden am 21.02.2025 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Anhang C des vorliegenden finalen Rapid Reports gewürdigt.

Der vorliegende finale Rapid Report beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

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

3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Finaler Rapid Report im Vergleich zum vorläufigen Rapid Report

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im finalen Rapid Report:

- In Abschnitt 5.1.2.1 wurden Daten zur Prävalenz chronischer Wundentitäten der DAK-Gesundheit aus den Jahren 2017 bis 2021 diskutiert und in Tabelle 1 aufgenommen.

- In Abschnitt 5.1.2.2 wurde ein neuer Textabschnitt zu weiteren chronischen Wunden aufgenommen, denen seltenere Ursachen zugrunde liegen.
- In Abschnitt 5.1.2.2 wurde die Beschreibung des diabetischen Fußulcus hinsichtlich auftretender Neuropathien spezifiziert.
- In Abschnitt 5.1.2.2 wurde die Verwendung des Begriffs Ulcus cruris mixtum thematisiert.
- In Abschnitt 5.1.3.2.10 wurde eine Beschreibung des methodischen Vorgehens zur Prüfung der identifizierten Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergänzt. Zusätzlich wurde der Wound-QoL-Fragebogen aufgenommen.
- In Abschnitt 5.1.4 wurde die Möglichkeit von adaptivem Studiendesigns mit dynamischer Fallzahlplanung beschrieben.
- In Abschnitt 5.1.4.3 wurde die die Notwendigkeit einer neutralen Teilnehmerinformation und -aufklärung bei unverblindeten Studien ergänzt. Zudem wurde die Möglichkeit eines begründeten Verzichts auf die Verblindung in einer Studie beschrieben, sofern durch eine Verblindung das Erreichen des Studienziels oder eine aussagesichere Endpunkterhebung gefährdet oder verhindert wird.
- In Abschnitt 5.1.4.5 wurde das Vorgehen bei der Festlegung von Prüfinerventionen, Vergleichstherapien und Begleitbehandlungen in klinischen Studien spezifiziert.
- In Abschnitt 5.1.4.6 wurde der Stellenwert von kurzfristig zu erreichenden Therapiezielen mit Blick auf das übergeordnete Ziel für den Einsatz von Produkten zur Wundbehandlung (vollständige Wundheilung) konkretisiert und mit Blick auf die Planung der Studiendauer eingeordnet.
- In der Diskussion (Kapitel 6) wurde die Publikation Lammert 2024 aufgenommen.
- Es wurde der Anhang C „Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Rapid Report“ ergänzt.

4 Methoden

Der vorliegende Auftrag umfasst eine wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung mit einer Fokussierung auf eine Bewertung der Endpunkte.

4.1 Informationsbeschaffung und -bewertung

4.1.1 Wundentitäten, relevante Endpunkte und weitere Studienmerkmale

Zur Beschreibung relevanter chronischer Wundentitäten, zur Erstellung einer Übersicht zu Endpunkten und zur Identifikation zentraler Studienmerkmale erfolgte eine orientierende Recherche nach Publikationen unter anderem in MEDLINE, der International HTA Database, sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canada's Drug Agency (CDA) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Zusätzlich wurden die Websites des G-BA, des IQWiG, der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) durchsucht.

Berücksichtigt wurden insbesondere systematische Übersichten und evidenzbasierte Leitlinien. Um den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse abzubilden, beschränkte sich die Auswahl vorrangig auf Publikationen ab dem Jahr 2021.

Suche und Auswahl der relevanten Publikationen fanden durch 1 Person statt. Die Qualitätssicherung der Ergebnisse erfolgte durch eine 2. Person. Die Darstellung im Bericht beschränkt sich auf die konkreten Ergebnisse.

4.1.2 Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss

4.1.2.1 Kriterien für den Einschluss von Publikationen in die Untersuchung

Inhalt

Eingeschlossen wurden Studien, in denen eine Validierung des Endpunkts partieller Wundverschluss als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte vorgenommen wurde.

Publikationszeitraum

Es erfolgte keine Einschränkung des Publikationszeitraums.

Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Es erfolgte eine fokussierte Informationsbeschaffung nach relevanten Surrogatvalidierungen zur Bewertung der Validität des partiellen Wundverschlusses als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [1].

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt:

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Central
- weitere Informationsquellen und Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten
 - Websites von G-BA, IQWiG, FDA und EMA
 - Anhörung zum vorläufigen Rapid Report

Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte über 2 Selektionsschritte. Im ersten Schritt wurden anhand des Titels und, sofern vorhanden, des Abstracts sicher nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Im 2. Schritt wurde für die verbleibenden, potenziell relevanten Publikationen der Volltext beschafft, auf dessen Basis dann die Entscheidung über den Einschluss in die Bewertung getroffen wurde [1].

Alle Selektionsschritte wurden von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

4.2 Informationssynthese

Beschreibung relevanter chronischer Wundentitäten

Anhand der Ergebnisse der orientierenden Recherche wurde eine Übersicht der identifizierten Wundentitäten erstellt. Hierbei wurden deren Epidemiologie, Ursachen, charakteristische Merkmale und spezifische Behandlungen beschrieben und darauf aufbauend die einzelnen Entitäten voneinander abgegrenzt.

Übersicht zu Endpunkten in klinischen Studien

Auf Grundlage der orientierenden Recherche wurde eine Übersicht über die in klinischen Studien zur Wundbehandlung regelhaft erhobenen Endpunkte erstellt. Dabei wurden die jeweiligen Operationalisierungen und die Validität der verwendeten Erhebungsinstrumente, ggf. unter Berücksichtigung der Wundentität, bewertet und darauf aufbauend die Eignung dieser Endpunkte für die Nutzenbewertung eingeschätzt.

Identifikation weiterer zentraler Studienmerkmale mit Bezug auf die jeweiligen Endpunkte

Zentrale Anforderungen an Studien im Bereich der Wundbehandlung, wie z. B. Studiendauer, Studiengröße, Randomisierung und Notwendigkeit der Verblindung, wurden mit Bezug auf die zuvor identifizierten Endpunkte beschrieben. Hieraus wurden Grundsätze für die Planung und

Durchführung von klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung abgeleitet. Zudem wurde eine potenzielle Übertragbarkeit von Ergebnissen aus klinischen Studien zu einer Wundentität auf weitere Wundentitäten eruiert.

Surrogatvalidierungsstudien

Über die systematische Literaturrecherche identifizierte Surrogatvalidierungsstudien wurden anhand der Allgemeinen Methoden des Instituts [1] auf ihre Eignung geprüft. Auf Basis der identifizierten Surrogatvalidierungsstudien wurde eine Einschätzung vorgenommen, ob der Endpunkt partieller Wundverschluss als valides Surrogat für patientenrelevante Endpunkte gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [1] angesehen werden kann.

4.3 Patientenbeteiligung und Einbindung von externen Sachverständigen

Der Auftrag umfasst die Einbeziehung von Betroffenen wie auch von externen Sachverständigen. Betroffene wurden im Rahmen von 6 einzelnen Betroffenenengesprächen eingebunden. Die Einbindung eines externen Sachverständigen erfolgte zunächst über einen Fragebogen sowie im Projektverlauf über die Einbindung zu weiteren spezifischen Fragen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Rapid Reports wird die Einbindung von klinischen Experten über die Anhörung gewährleistet.

5 Ergebnisse

5.1 Wundentitäten, relevante Endpunkte und zentrale Studienmerkmale

5.1.1 Ergebnisse der orientierenden Informationsbeschaffung

Mit der orientierenden Recherche zu Wundentitäten, relevanten Endpunkten und weiteren Studienmerkmalen wurden insgesamt 71 relevante Dokumente [2-72] identifiziert. Diese werden in den nachfolgenden Abschnitten 5.1.2 (Wundentitäten), 5.1.3 (Endpunkte) und 5.1.4 (Studienmerkmale) berücksichtigt.

5.1.2 Wundentitäten

Als Wunde wird der Barriereverlust zwischen Körper und der Umgebung durch Zerstörung von Gewebe an äußeren oder inneren Körperoberflächen bezeichnet [4,21]. Ursache sind Verletzungen, bei denen verschiedene Gewebeschichten der Haut oder Schleimhaut geschädigt bzw. durchtrennt werden. Eine Einteilung verschiedener Wundarten kann zum einen nach ihrer Form und Struktur, zum anderen aber auch nach der Art der Entstehung oder durch die Einteilung in akute und chronische Wunden erfolgen. Im Folgenden wird die Einteilung in akute und chronische Wunden verwendet [12].

Akute Wunden werden durch ein unmittelbares, in vielen Fällen plötzlich auftretendes Ereignis hervorgerufen. Traumatische Wunden entstehen z. B. durch Unfälle wie Verbrennung, Quetschung, Stiche oder Bisse. Hierzu gehören u. a. Schürfwunden, Platzwunden, Schnittwunden, Stichwunden und Brandwunden [12]. Medizinische Eingriffe wie Inzisionen, Punktionen, Laserbehandlungen oder Operationen führen zu iatrogenen Wunden [69]. In den meisten Fällen heilen diese akuten Wunden über eine exsudative, resorptive, proliferative (Granulation) und reparative Phase (Epithelisierung) innerhalb weniger Wochen komplikationslos [69].

Bei chronischen Wunden liegt eine Störung der Wundheilung vor. Die Wunde bleibt über einen längeren Zeitraum bestehen und die Heilung erfolgt sehr langsam oder gar nicht und ist mit Komplikationen verbunden [71]. Eine chronische Wunde kann aus einer zunächst akuten Wunde entstehen. Ursache kann z. B. eine Infektion der akuten Wunde oder eine Störung der Durchblutung und damit der Versorgung des betroffenen Körperbereiches sein [10,21,51]. Zudem können chronische Grunderkrankungen, die die Homöostase im Gewebe z. B. durch eine gestörte Durchblutung beeinträchtigen, Ursache für eine chronische Wunde sein. Beispiele hierfür sind der diabetische Fußulcus bei Diabetes mellitus, Ulcus cruris bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) und chronischer venöser Insuffizienz. Auch andere über einen längeren Zeitraum bestehende körperliche Einschränkungen (beispielsweise eine Immobilität) können die Ursache für die Entstehung einer chronischen Wunde sein [17,21].

Es liegen unterschiedliche Definitionen für eine chronische Wunde vor. Während der Expertenstandard „Pflege von Menschen mit chronischen Wunden“ Wunden, die innerhalb von 4 bis 12 Wochen unter fachgerechter Therapie keine Heilungstendenz zeigen, als chronische Wunden definiert [18], verwendet die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung die Definition einer fehlenden Abheilung innerhalb von 8 Wochen [17].

In den folgenden Abschnitten wird zunächst die Häufigkeit unterschiedlicher Wundentitäten dargestellt und diese im Anschluss daran charakterisiert.

5.1.2.1 Häufigkeit chronischer Wundentitäten

Um relevante Wundentitäten zu ermitteln, wurden die in der Literaturrecherche eingeschlossenen Dokumente hinsichtlich von Angaben zu den Häufigkeiten verschiedener Wundentitäten gesichtet. Hierfür wurden die Daten zur Prävalenz chronischer Wunden für die Allgemeinbevölkerung in Deutschland herangezogen, wobei in der Literatur kritisiert wird, dass diese Daten nicht ausreichend verlässlich sind [34,42].

Exemplarisch sind in Tabelle 1 Prävalenzen für chronische Wundentitäten aus verschiedenen Quellen dargestellt. Es handelt sich dabei um Prävalenzen auf Basis von Daten von Patientinnen und Patienten gesetzlicher Krankenkassen, aus stationären Pflegeeinrichtungen und aus der ambulanten Pflege [34,42,55,56,73]. Es ist anzumerken, dass sich diese auf Angaben zum Jahr 2012 [34,42,56] bzw. auf Studiendaten aus dem Zeitraum 2012 bis 2018 [55] beziehen. Den aktuellsten Zeitraum bildet die Auswertung der Daten der DAK-Gesundheit aus den Jahren 2017 bis 2021 (Tisch 2024 [73]) ab.

Die nachfolgend berichteten Werte zur Prävalenz geben nur näherungsweise einen Eindruck von der Häufigkeit chronischer Wunden in Deutschland. Auswertungen auf Basis der Gesamtbevölkerung, wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung nicht identifiziert.

Tabelle 1: Überblick über die Prävalenz von Wundentitäten in Deutschland innerhalb unterschiedlicher Patientenkollektive (mehreseitige Tabelle)

Publikation Population	Wundentität	Prävalenz [95 %-KI]
Tisch 2024 [73]^{a, b}		
DAK-Gesundheit Daten im Zeitraum 2017 bis 2021 (n = ca. 2,6 Mio. Versicherte) Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung ^c	Gesamt	1,3 % [k. A.; k. A.]
Heyer 2016 [34]^a		
BARMER GEK aus 2012 (n = 9 109 732) ^d Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung ^c	Ulcus cruris	0,70 % [0,70 %; 0,71 %]
	▪ Ulcus cruris arteriosum	0,07 % [0,06 %; 0,07 %]
	▪ Ulcus cruris venosum	0,41 % [0,41 %; 0,42 %]
	▪ Mixed (sowohl Diagnose für venösen und arteriellen Ulcus)	0,01 % [0,01 %; 0,01 %]
	▪ nicht näher spezifiziert	0,21 % [0,21 %; 0,21 %]
	Diabetischer Fußulcus	0,27 % [0,26 %; 0,27 %]
	Dekubitus	0,18 % [0,18 %; 0,18 %]
	Andere (inkl. Pyoderma Gangrenosum und Gangrän)	0,03 % [0,03 %; 0,03 %]
Gesamt	1,04 % [1,03 %; 1,05 %]	
Köster 2015 [42]^a		
AOK Hessen / KV Hessen aus 2012 (n = 277 462), Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung ^c	Ulcus cruris	0,53 % [k. A.]
	Diabetischer Fußulcus	0,23 % [k. A.]
	Dekubitus	0,20 % [k. A.]
	Posttraumatische Wunden ^e	0,13 % [k. A.]
	Verbrennungen / Verätzungen	0,01 % [k. A.]
	Andere ^f	0,09 % [k. A.]
	Gesamt	1,09 % [k. A.]
Raeder 2020 [55]		
stationär in deutschen Pflegeeinrichtungen behandelte Patientinnen und Patienten (n = 7662) in einem mittleren Alter von 85 Jahren	Ulcus cruris	0,9 % [0,7 %; 1,2 %]
	Diabetischer Fußulcus	0,6 % [0,4 %; 0,8 %]
	Dekubitus	4,0 % [3,5 %; 4,4 %]
	Ulcus cruris arteriosum ^g	1,0 % [0,8 %; 1,2 %]
	Gesamt	7,8 % [7,2 %; 8,4 %]

Tabelle 1: Überblick über die Prävalenz von Wundentitäten in Deutschland innerhalb unterschiedlicher Patientenkollektive (mehreseitige Tabelle)

Publikation Population	Wundentität	Prävalenz [95 %-KI]
Raeder 2019 [56]		
ambulant von Pflegediensten behandelte Patientinnen und Patienten (n = 880) in einem mittleren Alter von 78,5 ± 12,3 Jahren	Ulcus cruris	4,0 % [2,9 %; 5,5 %]
	Diabetischer Fußulcus	1,6 % [1,0 %; 2,7 %] (aus Abbildung abgelesen)
	Dekubitus	4,6 % [3,4 %; 6,1 %]
	Ulcus cruris arteriosum ^g	1,9 % [1,2 %; 3,0 %] (aus Abbildung abgelesen)
	Infizierte OP-Wunden	1,0 % [0,5 %; 1,9 %] (aus Abbildung abgelesen)
	Tumorwunden	0,2 % [0 %; 0,7 %] (aus Abbildung abgelesen)
	Gesamt	11,5 % [9,6; 13,8]
<p>a. Die Angaben beruhen auf der in der Studie verwendeten „engen Definition“ zum Einschluss der Patientinnen und Patienten für die Analyse. Unter diese Definition fallen Patientinnen und Patienten, für die eine relevante ICD-10-Diagnose und eine wundrelevante Leistung / Verordnung über mehrere Quartale im Jahr vorlag.</p> <p>b. Angaben zu den Prävalenzen in der „engen Definition“ lagen in diesem Report nur für die Gesamtprävalenz, nicht aber für die jeweiligen Wundentitäten vor. Für letztere lagen nur Angaben in der „weiten Definition“ vor, die keinen Vergleich zu den anderen in der Tabelle dargestellten Daten aus den anderen Studien zulässt, weshalb diese hier nicht dargestellt wurden.</p> <p>c. Es können Mehrfachnennungen von Wunden bei individuellen Patientinnen und Patienten vorliegen, wenn Wunden unter mehreren, unterschiedlichen Grunderkrankungen im Register gelistet werden.</p> <p>d. Es wurden nur Daten von Patientinnen und Patienten herangezogen, von denen eine ICD-10-Diagnose bei ≥ 2 Quartalen innerhalb von 4 Quartalen (stationär) oder ≥ 1 Quartal (ambulant) vorlag [34].</p> <p>e. Darunter fallen beispielsweise offene Wunden, traumatische Amputationen, Wunden aufgrund Endoprothetik, Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen.</p> <p>f. Entzündungen, Abszesse und andere Infektionen, Amputationswunden und postoperative Wunden bei bösartigen Neubildungen</p> <p>g. In der Publikation wird nicht die Wundentität, sondern die Grunderkrankung (paVK) genannt. Diese wurde in dieser Tabelle durch die Wundentität (Ulcus cruris arteriosum) ersetzt, wobei unklar bleibt, ob in dieser Gruppe auch Patientinnen und Patienten mit gemischt arteriell-venösem Ulcus cruris eingeschlossen wurden.</p> <p>ICD: International-Statistical-Classification-of-Diseases-and-Related-Health-Problems; KI: Konfidenzintervall; paVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit</p>		

In den auf Krankenkassendaten aus dem Jahr 2012 basierenden Auswertungen für die Gesamtbevölkerung findet sich der Ulcus cruris als die am häufigsten auftretende Form einer chronischen Wunde [34,42], gefolgt vom diabetischen Fußulcus [34,42] und Dekubitus [34,42]. Posttraumatische chronische Wunden [42] und andere Wunden wie z. B. Entzündungen, Abszesse, Amputationswunden und postoperative Wunden [34,42] werden seltener berichtet [34,42].

Die Prävalenz für chronische Wunden steigt mit zunehmendem Alter. Während für die Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen eine Prävalenz für chronische Wunden von 0,8 % ([34] Köster 2015 [42]) ermittelt wurde, lagen diese Werte bei 80- bis 89-Jährigen bei 5,79 % [34,42]). Auch innerhalb der einzelnen Wundentitäten verschiebt sich die Prävalenz in Abhängigkeit des Alters der Patientinnen und Patienten. Köster 2015 berichtet für 50- bis 59-Jährige Werte für einen Ulcus cruris bzw. Dekubitus von 0,6 % bzw. 0,09 % und bei 80- bis 89-Jährigen von 3,26 % bzw. 1,41 % [42].

Bezogen auf die Population der Patientinnen und Patienten in stationären Pflegeeinrichtungen (mittleres Alter von 85 Jahren) oder der Patientinnen und Patienten, die ambulante Pflege in Anspruch nehmen (mittleres Alter von 78,5 ± 12,3 Jahren), liegt die Prävalenz für einen Dekubitus bei 4,0 % bzw. 4,6 %. Dies zeigen Untersuchungen, in die 7405 bzw. 880 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden [55,56].

5.1.2.2 Charakterisierung chronischer Wundentitäten

Im Folgenden werden die in Tabelle 1 dargestellten häufigsten chronischen Wundentitäten charakterisiert. Zusätzlich werden noch weitere, seltenere Ursachen chronischer Wunden beschrieben.

Ulcus cruris

Ein Ulcus cruris (Unterschenkelgeschwür) wird umgangssprachlich auch als „offenes Bein“ bezeichnet. Ursache ist eine gestörte Durchblutung der Beine durch eine Venenfunktionsstörung (Ulcus cruris venosum) oder durch eine arterielle Durchblutungsstörung (Ulcus cruris arteriosum) [18]. Es treten auch Fälle auf, bei denen sowohl eine venöse als auch eine arterielle Komponente vorliegt, diese wird als gemischt arteriell-venöses Ulcus cruris oder Ulcus cruris mixtum bezeichnet [15,17,18]. Es ist anzumerken, dass die Bezeichnung „Ulcus cruris mixtum“ teilweise kritisch gesehen wird [74], da darin die unterschiedlichen Stadien beziehungsweise Schweregrade der jeweiligen Krankheitsbilder (Venenfunktionsstörung, arterielle Durchblutungsstörung) und somit deren Pathophysiologie der Wunden meist unberücksichtigt blieben.

Ulcus cruris venosum

Beim Ulcus cruris venosum liegt eine chronisch-venöse Insuffizienz vor, der entweder ein Reflux, eine Gefäßobstruktion oder eine Kombination aus beidem zugrunde liegt. Diese führt dazu, dass das Blut nicht mehr in ausreichendem Maße zurück zum Herzen gelangt [15]. In der Folge kommt es zu einem Flüssigkeitsstau in den unteren Beinen, die Beine schwellen an. Der hierbei im Gewebe entstehende Druck schädigt die Blutgefäße, vermindert die Durchblutung der Haut und fördert Entzündungsreaktionen. Der Ulcus cruris venosum tritt primär im Bereich der Knöchel und an der Vorderseite des Unterschenkels auf [15].

Ulcus cruris arteriosum

Die Ursache für einen Ulcus cruris arteriosum ist eine paVK, die durch verschiedene Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus, Hypertonie, Rauchen) begünstigt wird und zu einer unzureichenden Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen führt [18]. Die Symptome einer paVK schließen belastungsabhängige Muskelschmerzen ein, die sich bei fortschreitender Erkrankung zu Ruheschmerzen entwickeln können [21]. Die Haut fühlt sich an den betroffenen Extremitäten aufgrund der mangelnden Durchblutung kühl an, Verletzungen heilen schlechter und können zu chronischen Wunden werden, die auch tiefere Hautstrukturen und Muskeln betreffen [17].

Gemischt arteriell-venöses Ulcus cruris (Ulcus cruris mixtum)

Beim gemischt arteriell-venösen Ulcus cruris handelt es sich um einen Ulcus cruris bei Patientinnen und Patienten, die sowohl unter einer chronisch-venösen Insuffizienz als auch einer paVK leiden [15,21]. Es treten sowohl Symptome von venösen als auch arteriellen Ulcera in unterschiedlicher Ausprägung auf. Bei der Diagnostik wird der jeweils vorliegende Schweregrad beider Erkrankungen ermittelt [15,17].

Diabetisches Fußulcus

Beim diabetischen Fußulcus handelt es sich um eine chronische Wunde am Fuß, die bei Menschen mit Diabetes mellitus auftritt [18]. Ein langjähriger Diabetes mellitus führt zu einer Schädigung der Gefäße und beeinträchtigt in der Folge die Durchblutung. Das Risiko für das Auftreten einer pAVK ist erhöht [11,21]. Oftmals leiden Patientinnen und Patienten zudem unter einer Nervenschädigung (Neuropathie), die mit einer verminderten oder aufgehobenen Schmerzempfindlichkeit einhergeht, sodass Betroffene eine Druckfehlbelastung an den Füßen, die etwa durch ungeeignetes Schuhwerk entsteht, nicht wahrnehmen [17,21,24]. Es kann zu Druckstellen an den Füßen kommen, aus denen sich zunächst kleine, dann zunehmend größere und tiefere Wunden entwickeln können, wenn diese nicht frühzeitig entdeckt und behandelt werden [17]. Aufgrund des bei Diabetes mellitus chronisch erhöhten Blutzuckerspiegels treten zusätzlich Wundheilungsstörungen mit Entzündungen auf.

Dekubitus

Von Dekubitus sind primär Patientinnen und Patienten mit dauerhaft sehr eingeschränkter Mobilität und / oder chronischer Bettlägerigkeit betroffen [21]. Die zugrunde liegenden medizinischen Ursachen, die zur Bettlägerigkeit führen, sind unterschiedlich. Dies können u. a. höheres Alter, Multimorbidität, eine Querschnittslähmung, eine unheilbare Krebserkrankung, Adipositas oder der Zustand nach einer Operation sein [25,30].

Ein Dekubitus ist eine lokal begrenzte Schädigung der Haut und / oder des darunterliegenden Gewebes infolge von Druck oder von Druck in Kombination mit Scherkräften [25]. Je nach Gewebetyp kann die Toleranz gegenüber dauerhaftem Druck unterschiedlich sein und zudem

durch Faktoren wie Durchblutung, Alter und Begleiterkrankungen beeinflusst werden [25]. Ein Dekubitus entsteht in der Regel über knöchernen Vorsprüngen z. B. Sitzbein, Kreuz- und Steißbein, Ferse [21,25]. Ein Dekubitus kann durch Druck aufgrund des Eigengewichts der Patientinnen und Patientinnen auf die betroffenen Körperbereiche, aber auch durch medizinische Geräte entstehen [25]. Problematisch ist, dass es bei einem Dekubitus, wenn er nicht frühzeitig entdeckt und behandelt wird, zu Schädigungen bis in die tiefen Hautschichten, aber auch von Muskeln, Sehnen und Organen kommen kann [30]. Es können großflächige, sehr tiefe und schmerzhaft Wunden entstehen.

Weitere Ursachen chronischer Wunden

Neben den oben genannten Formen chronischer Wunden, werden weitere, seltene Ursachen für das Entstehen chronischer Wunden beschrieben. Das Konsensdokument der European Wound Management Association (EWMA) nennt u. a. Entzündungen, Infektionen, Tumorerkrankungen oder genetische Faktoren als Ursachen, die zu chronischen Wunden führen können [75].

So können bei akuten Wunden Entzündungsreaktionen z. B. durch die Infektion der Wunde dazu führen, dass die Wundheilung gestört wird und eine chronische Wunde entsteht [72]. Zudem können chronische Wunden bei chronischen, entzündlichen Erkrankungen wie z. B. Vaskulitiden, bei denen autoimmunologische Prozesse zu einer Entzündung der Gefäße führen, auftreten [21]. Auch das Pyoderma gangrenosum, eine destruktiv-ulzerierende neutrophile Dermatose unklarer Ätiologie wird mit autoinflammatorischen oder entzündlichen Erkrankungen wie entzündlichen Darmerkrankungen oder rheumatoider Arthritis in Verbindung gebracht [2,21].

Bei verschiedenen genetischen Erkrankungen können begleitend chronische Wunden auftreten. Die Epidermolysis bullosa ist beispielsweise durch die Bildung von Blasen und Erosionen auf der Haut charakterisiert, aus denen sich chronische Wunden entwickeln können [76]. Beim Klinefelter-Syndrom können sich Phlebothrombosen bilden, die zu chronischen Wunden wie einem Ulcus cruris führen [21].

Auch Tumorerkrankungen, bei denen die Wunde nach der Operation nicht mehr heilt oder der Tumor selbst die Hautbarriere durchbricht, können zu chronischen Wunden, malignen Wunden führen [14]. Weitere Ursachen für chronische Wunden sind z. B. dauerhafte immunsuppressive Therapie wie Chemotherapie und Glucocortikoide [21,72]. Teilweise sind die krankheitsspezifischen Ursachen für eine chronische Wunde aber auch unbekannt und erschweren die Therapie und hiermit die Heilung der Wunde.

5.1.2.3 Therapie chronischer Wunden

Leitlinien

Mehrere deutsche und internationale Leitlinien bzw. Empfehlungen befassen sich mit chronischen Wundentitäten und Empfehlungen zur Wundbehandlung [2,14-18,30]. Neben Empfehlungen, die sich mit verschiedenen Formen chronischer Wunden befassen [18], liegen Leitlinien zu Erkrankungen, die zu chronischen Wunden bzw. spezifischen Wundentitäten führen können, vor [2,14-17,30].

Aus den Ausführungen in den Leitlinien wird ersichtlich, dass die Maßnahmen zur Therapie chronischer Wunden vielfältig sind. So werden zahlreiche medizinische Methoden und eine hohe Anzahl verschiedener Medizinprodukte genannt, die zur Therapie chronischer Wunden eingesetzt werden (z. B. Wundauflagen mit spezifischen Eigenschaften, Vakuumwundversiegelung, hyperbare Sauerstofftherapie).

Mehrere Leitlinien stellen neben den Empfehlungen zur Wundbehandlung die den Empfehlungen zugrunde liegende Literatur dar [3,14,17,18,25]. Aus der Tatsache, dass auf Basis dieser Literatur die Empfehlungen zur Wundtherapie zumeist ausschließlich als Expertinnen- / Expertenmeinungen (konsensbasiert) formuliert werden, lässt sich schließen, dass Daten aus hochwertigen Studien wie beispielsweise randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) nicht für alle Verfahren, Prozeduren und Wundentitäten in ausreichendem Maße vorliegen und / oder die Evidenzgrundlage heterogen ist. Entsprechend liegen zumeist S1-Leitlinien (Pyoderma Gangrenosum [2], Querschnittspezifische Dekubitusbehandlung und -prävention [30]) oder S2k-Leitlinien (Ulcus cruris venosum [15], Verbrennungswunden [16]) vor.

Allgemeine Grundsätze bei der Behandlung chronischer Wunden

Entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien lässt sich das Vorgehen bei der Behandlung chronischer Wunden wie folgt beschreiben [14,17,18,25]:

- Abklärung der Ursache der chronischen Wunde

Um eine Heilung einer chronischen Wunde herbeizuführen, ist es den Leitlinien entsprechend essenziell, die Ursache der chronischen Wunde festzustellen [18,25]. Bei chronischen Wunden, die aufgrund einer chronischen Grunderkrankung entstanden sind, soll die zugrunde liegende Ursache abgeklärt und deren leitliniengerechte Behandlung eingeleitet werden, da hierdurch die Heilung der chronischen Wunde beeinflusst werden kann [17].

- Charakterisierung der Wunde

Die einzuleitende Therapie hängt nach Angaben in den Leitlinien vom Zustand der Wunde ab, der u. a. anhand der Wundgröße und -tiefe, der Lokalisation, der

Exsudatmenge, der Art des betroffenen Gewebes und der Schmerzintensität ermittelt werden soll [17].

Die Verwendung von Instrumenten zur Beurteilung des Schweregrades chronischer Wunden wird in den Leitlinien unterschiedlich beurteilt. Die S3-Leitlinie zur Lokalthherapie schwerheilender und / oder chronischer Wunden beschreibt, dass zahlreiche Instrumente zur Bestimmung des Schweregrads einer Wunde entwickelt wurden, es diesen aber an der notwendigen Reliabilität oder Validität fehlt oder sie nicht ausreichend getestet wurden und daher keine Empfehlung zur Anwendung bestimmter Instrumente abgeleitet werden kann [17]. Bei Dekubitus wird in der internationalen Leitlinie [25] die Verwendung eines Wundklassifikationssystems empfohlen (z. B. National Pressure Ulcer Advisory Panel / European Pressure Ulcer Advisory Panel [NPUAP/EPUAP] oder International statistical classification of diseases and related health problems [ICD-11]). Allerdings spricht diese Leitlinie sich nicht klar für ein Klassifikationssystem aus [25]. Die Beurteilung des Verbrennungsgrads thermischer Wunden (Grad 1 bis 4) erfolgt gemäß der S2k-Leitlinie für die Therapie thermischer Wunden anhand einer Klassifikation der Verbrennungstiefe [16].

- Wundreinigung und Debridement

Vor allem chronische Wunden, bei denen u. a. avitales Gewebe, Beläge, Verunreinigungen, Exsudatreste und / oder Krankheitserreger vorliegen, sollen den Leitlinien entsprechend zunächst gereinigt werden [17]. Hierfür kommen mechanisches, chirurgisches, autolytisches, enzymatisches oder biologisches Debridement zur Anwendung [25]. Die einzusetzende Methode richtet sich den Leitlinien entsprechend u. a. nach der Wundentität, dem Schweregrad der Wunde, der Exsudatmenge und danach, ob eine Infektion der Wunde vorliegt oder nicht [17,25].

- Abdeckung der Wunde / Förderung der Wundheilung / Wundverschluss

Eine Wundabdeckung wird in den Leitlinien für chronische Wunden empfohlen, wie z. B. Beinulcera, diabetischer Fußulcus, Dekubitus [17,25]. Sie hat bei der Therapie von chronischen Wunden wesentliche Funktionen; so soll sie ein für die Heilung förderliches Wundklima schaffen und die Wunde vor weiterer Schädigung, etwa durch Verunreinigungen, Krankheitskeime oder physikalische Einwirkung (Druck, Scheuern), schützen. Es stehen zahlreiche wirkstoffhaltige Wundauflagen zur Verfügung [3,17]. Die Empfehlungen für den Einsatz dieser Wundauflagen basieren allerdings oftmals auf einer wenig belastbaren Evidenzgrundlage [17]. Für besonders großflächige bzw. tiefe Wunden empfehlen die Leitlinien teilweise darüber hinausgehende physikalische Maßnahmen (z. B. hyperbarere Sauerstofftherapie) [17]. Bei schwerwiegenden Wunden, bei denen die chronische Wunde unter konservativer Therapie nicht heilt, empfehlen die Leitlinien, nach fachgerechter Wundkonditionierung die Möglichkeit

eines sekundären, chirurgischen Hautverschlusses mittels autologem Hautersatz zu prüfen [16,17,25].

5.1.3 Übersicht und Bewertung von in Studien zu chronischen Wunden erhobenen Endpunkten

Auf Grundlage der in der orientierenden Recherche identifizierten Publikationen [3,5,9,31,33,35,43,46-50,52,57-59,61,66,68,77] wurde eine Übersicht der Endpunkte, die in klinischen Studien zur Behandlung chronischer Wunden regelhaft erhoben werden, erstellt. Die identifizierten Endpunkte sind unter Angabe beispielhaft verwendeter Operationalisierungen in Tabelle 2 dargestellt. Die Beschreibung einschließlich der Bewertung der Patientenrelevanz dieser Endpunkte erfolgt im nachfolgenden Fließtext.

Tabelle 2: In Studien zur Behandlung chronischer Wunden erhobene Endpunkte

Endpunktkategorie Endpunkt	Beispiele für Operationalisierungen	Patienten- relevanz
Mortalität		
Tod	▪ Rate an Todesfällen	●
Morbidität		
Vollständiger Wundverschluss	▪ Reepithelisierung ohne Notwendigkeit einer Drainage oder eines Verbandes	●
Rezidiv	▪ Rate zu Studienende	●
Partieller Wundverschluss	▪ prozentuale Abnahme u. a. der Wundlänge, des Wundumfangs, der Wundtiefe, der Wundfläche und / oder des Wundvolumens (teilweise auf Basis von Fragebogen)	○
Schmerz	▪ erhoben mittels einfacher Skalen (z. B. VAS) ▪ erhoben mittels komplexer Instrumente (z. B. BPI-SF)	●
Wundinfektion	▪ klinische Anzeichen von Infektionen ▪ Abklingen von Infektionen	●
Wundgeruch	▪ VAS ▪ Ja/Nein-Frage	○
Exsudat	▪ Reduktion der Exsudatmenge	○
Hospitalisierung	▪ erkrankungsbezogene Hospitalisierung	●
Amputation	▪ Majoramputation ▪ Minoramputation	●
Debridement	▪ Zeit bis zum erfolgreichen Debridement ▪ Anzahl an benötigten Debridements	○
Wundauflagenwechsel	▪ Anzahl an Verbandswechseln	○
Gesundheitszustand	▪ EQ-5D VAS	●
Aktivitäten des täglichen Lebens / soziale Teilhabe	▪ Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen täglichen Aktivität	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ validiertes indikationsspezifisches oder generisches Instrument	●
Nebenwirkungen	▪ u. a. allergische Hautreaktionen, Zellulitis ▪ systematisch erhoben mittels MedDRA	●
<p>● patientenrelevant ○ in der Regel allein nicht ausreichend, um einen Nutzen zu begründen</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Im Folgenden werden die in Tabelle 2 dargestellten Endpunkte beschrieben und hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz im Therapiegebiet der Behandlung chronischer Wunden bewertet. Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt [78]. Dabei werden sowohl die beabsichtigten als auch die unbeabsichtigten

Effekte der Interventionen berücksichtigt, die eine Bewertung der Beeinflussung folgender patientenrelevanter Zielgrößen zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen erlauben:

- Mortalität
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

5.1.3.1 Mortalität

Das Überleben ist patientenrelevant. Todesfälle sollten in klinischen Studien zur Behandlung chronischer Wunden regelhaft erhoben, ausgewertet und berichtet werden.

5.1.3.2 Morbidität

5.1.3.2.1 Vollständiger Wundverschluss und Vermeidung eines Rezidivs – Heilung

Das Erreichen eines vollständigen und nachhaltigen Wundverschlusses entspricht einer Heilung der Erkrankung. Der vollständige Wundverschluss und somit die vollständige Abheilung der Wunde hat für die Betroffenen den höchsten Stellenwert und ist bei den meisten Wundentitäten (ausgenommen ggf. palliative Behandlungssituationen) das primäre Behandlungsziel. Dieser Endpunkt ist somit patientenrelevant und sollte in jeder klinischen Studie in diesem Therapiegebiet erhoben werden.

Der vollständige Wundverschluss wird in Studien zur Behandlung chronischer Wunden unterschiedlich definiert, beinhaltet aber regelhaft die vollständige Epithelisierung der Wundfläche. Die FDA definiert den Endpunkt vollständiger Wundverschluss bei chronischen Wunden als Reepithelisierung ohne Notwendigkeit einer Drainage oder eines Verbandes, bestätigt bei 2 aufeinanderfolgenden Studienvisiten im Abstand von 2 Wochen [79]. Hierbei ist es nicht entscheidend, ob der Wundverschluss durch Heilung erreicht wurde oder ob dieser chirurgisch vorgenommen wurde. Diese Operationalisierung ist adäquat.

Zusätzlich wird in klinischen Studien im Therapiegebiet chronische Wunden das Rezidiv bzw. die Dehiszenz, d. h. das Wiederauftreten der Wunde nach vollständigem Wundverschluss, als Endpunkt erhoben und als Rate zu Studienende ausgewertet. Bei einer solchen Auswertung werden jedoch nicht alle zu Studienbeginn randomisierten Patientinnen und Patienten berücksichtigt, sondern nur Patientinnen und Patienten mit einem zuvor erreichten vollständigen Wundverschluss. Da es sich beim Erreichen eines vollständigen Wundverschlusses um einen Verlaufsparemeter handelt, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die zu Studienbeginn durch die Randomisierung erreichte Strukturgleichheit zwischen den Studienarmen bei den in die Auswertung eingehenden Patientinnen und

Patienten noch gegeben ist. Ein randomisierter Vergleich ist somit nicht gegeben, daher kann in diesen Konstellationen keine valide Auswertung erfolgen.

Alternativ kann die Nachhaltigkeit eines erreichten vollständigen Wundverschlusses ausgewertet werden. Um die Nachhaltigkeit des vollständigen Wundverschlusses zu beurteilen, sollten alle randomisierten Patientinnen und Patienten unabhängig vom Erreichen eines (ggf. zwischenzeitlichen) vollständigen Wundverschlusses möglichst lange nachbeobachtet werden. Dies ermöglicht, den Endpunkt vollständiger Wundverschluss zu einem späteren Zeitpunkt (nach dem primären Auswertzeitpunkt) erneut auszuwerten und hierüber die Nachhaltigkeit eines zuvor beobachteten Effekts im Endpunkt vollständiger Wundverschluss abzuschätzen. Weitere Angaben zur Dauer der Nachbeobachtungszeiten sind Abschnitt 5.1.4 zu entnehmen.

5.1.3.2.2 Partiemer Wundverschluss – deutliche Verbesserung der Lebenssituation

Der vollständige Wundverschluss stellt zumeist das primäre Therapieziel dar, allerdings kann in manchen Situationen auch ein partieller Wundverschluss eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation für die Patientinnen und Patienten bedeuten.

Allein auf Basis eines Vorteils einer Intervention gegenüber einer Vergleichsintervention bei der Verkleinerung einer Wundfläche lässt sich zunächst kein Nutzen begründen. Es ist zum Beispiel ohne Kenntnis und Bewertung der spezifischen Wundeigenschaft unklar, was eine 50-prozentige Verkleinerung einer Wundfläche für Patientinnen und Patienten bedeutet und ob diese Veränderung als spürbare Verbesserung der jeweiligen Lebenssituation wahrgenommen wird. Für die Ableitung eines Nutzens muss daher hinreichend sicher sein, dass sich ein partieller Wundverschluss unmittelbar auf patientenrelevante Aspekte auswirkt. Hierbei sind insbesondere die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Aktivitäten des täglichen Lebens, von Schmerzen sowie eine spürbare Veränderung einer über die Größe hinausgehenden belastenden Wundeigenschaft (z. B. Ulzerationen) zu nennen. Dafür kann das Erreichen des partiellen Wundverschlusses in klinischen Studien an das im zeitlichen Zusammenhang stehende Erreichen einer Verbesserung in mindestens 1 unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt gekoppelt werden (Beispiele hierzu weiter unten). Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass der unter Intervention beobachtete partielle Wundverschluss für die Patientin / den Patienten relevant ist, da dieser tatsächlich mit einer Verbesserung in für die Patientinnen und Patienten unmittelbar spürbaren Endpunkten einhergeht. Des Weiteren fließen bei einer Kopplung des partiellen Wundverschlusses an die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Aktivitäten des täglichen Lebens auch potenziell belastende Eigenschaften der Wundversorgung ein wie beispielsweise die Anzahl der Verbandswechsel.

Im Folgenden sind 3 Beispiele für Therapiesituationen sowie einer jeweils angemessenen Endpunktoptimalisierung dargestellt, die eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation der Patientinnen und Patienten in diesen Situationen nachweisen.

- Therapiesituation: großflächige ($\geq 20 \text{ cm}^2$) Operationswunde am Bauch ohne Heilungstendenz nach 6 Wochen
 - Endpunktoptimalisierung: Anteil Patientinnen und Patienten mit 75-prozentiger Reduktion der Wundfläche und gleichzeitiger Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey (SF-36) bzw. des Short Form-12 Health Survey (SF-12) oder anhand eines anderen validierten Instruments zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Responsekriterium 15 % der Spannweite der Skala)
- Therapiesituation: großflächige ($\geq 10 \text{ cm}^2$), schmerzhafte Wunde am Unterschenkel aufgrund chronisch venöser Insuffizienz
 - Endpunktoptimalisierung: Anteil Patientinnen und Patienten mit 75-prozentiger Reduktion der Wundfläche und gleichzeitiger Verbesserung beim Endpunkt Schmerz gemessen beispielsweise anhand einer visuellen Analogskala (VAS, Responsekriterium 15 % der Spannweite der Skala)
- Therapiesituation: multiple (≥ 5) ulzerierende Wunden unterschiedlicher Größe durch symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom
 - Endpunktoptimalisierung: Anteil Patientinnen und Patienten mit 50-prozentiger Reduktion der Wundflächen aller Zielläsionen und gleichzeitiger Abheilung aller Ulzerationen ohne das Auftreten neuer Läsionen

In den beispielhaft beschriebenen Situationen ist über die Kopplung des Endpunkts Wundflächenreduktion mit einem unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt hinreichend sichergestellt, dass die verwendeten Endpunktoptimalisierungen eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation der Patientinnen und Patienten abbilden und diese zudem in einem zeitlichen Zusammenhang mit dem partiellen Wundverschluss stehen. Diese sind somit für die Beurteilung von Therapieeffekten geeignet.

Es ist anzumerken, dass für Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden mitunter variable individuelle Therapieziele existieren. So kann bei einigen Patientinnen und Patienten ggf. eine Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Verbesserung der Mobilität) im Vordergrund stehen, während bei anderen Patientinnen und Patienten der Rückgang von schmerzhaften Ulzerationen mehr Bedeutung hat. Vor diesem Hintergrund können individuelle Ziele und die Beschreibungen der einzelnen Zielerreichungsstufen in Abstimmung zwischen Patientin bzw. Patient und dem behandelnden medizinischen Personal sinnvoll sein, die in einer Studie über Goal Attainment Scaling (GAS) (siehe weiter unten) operationalisierbar

sind. Das Erreichen dieser individuellen Therapieziele kann ebenfalls an einen partiellen Wundverschluss von z. B. 50 % oder 75 % für die am meisten beeinträchtigende(n) Wunde(n) gekoppelt werden.

Anmerkungen zur Messmethode

Es ist festzustellen, dass derzeit keine standardisierten Messmethoden vorliegen bzw. eingesetzt werden, mit denen die Wundfläche bzw. die Reduktion der Wundfläche gemessen wird. Die Erhebung dieses Endpunkts erfolgt laut den Angaben in der S3-Leitlinie (Lokaltherapie schwerheilender und / oder chronischer Wunden aufgrund von paVK, Diabetes mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz) mit der Messung mit dem Lineal und der anschließenden Berechnung nach der Perpendicular-Methode (anhand der größten Länge und größten Breite einer Wunde) [17]. Zudem werden weitere Methoden genannt, wie z. B. ein Messverfahren auf der Basis digitaler Bildaufnahmen [17]. Gemäß den Angaben in der oben genannten S3-Leitlinie kommen systematische Übersichtsarbeiten zu Messinstrumenten beim diabetischen Fußulcus zu dem Schluss, dass die Verfahren zur Wundflächenmessung noch nicht hinreichend untersucht seien. Die Messung mittels Lineal und Berechnung entsprechend der Perpendicular-Methode wird in dieser S3-Leitlinie jedoch als geeignetes Verfahren benannt. Innerhalb einer Studie sollte immer dieselbe Methode zur Wundflächenmessung verwendet werden.

Eine weitere Hürde bei der Erhebung des Endpunkts ergibt sich daraus, dass die Geschwindigkeit des Wundverschlusses während des Heilungsprozesses variieren kann [5]. Das Ergebnis dieses Endpunkts ist somit von dem zuvor definierten Auswertungszeitpunkt abhängig. Es ist daher sinnvoll, mehrere Erhebungszeitpunkte auszuwerten und bei der Beurteilung von Therapieeffekten zu berücksichtigen.

Partieller Wundverschluss als Surrogat für den vollständigen Wundverschluss

Verschiedentlich wird argumentiert, dass eine Wundflächenreduktion prognostisch für das Erreichen eines vollständigen Wundverschlusses sei – der partielle Wundverschluss wird somit teilweise als prognostischer Marker für das Erreichen eines vollständigen Wundverschlusses angesehen [80-86]. Es liegen bislang allerdings keine Studien vor, anhand derer sich ein valider Schwellenwert ableiten lässt, ab dem mit hinreichender Sicherheit das Erreichen eines vollständigen Wundverschlusses vorhergesagt werden kann. Zudem ist ein prognostischer Marker nicht zwangsläufig ein valides Surrogat für den eigentlich interessierenden Endpunkt (hier: vollständiger Wundverschluss). Hierfür sind Surrogatvalidierungsstudien notwendig. Der aktuelle Stand zu Surrogatvalidierungsstudien für den Endpunkt partieller Wundverschluss ist in Abschnitt 5.2 dargestellt.

5.1.3.2.3 Schmerz

Der Endpunkt Schmerz ist patientenrelevant. Bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden sind Schmerzen oft eine Kombination aus chronischem Schmerz und akutem Schmerz (z. B. beim Wundauflagenwechsel).

Instrumente zur Schmerzerhebung

Für die Erhebung von Schmerz gibt es keine objektiven Maße. Daher ist eine Erhebung als patientenberichteter Endpunkt erforderlich. Diese sollte über ein validiertes, indikationsspezifisches oder generisches Instrument erfolgen. Ein indikationsspezifisches Instrument erlaubt in der Regel eine empfindlichere Messung der Veränderungen und ist besser interpretierbar. Es ist daher einem generischen Instrument in der Regel vorzuziehen.

In der orientierenden Recherche wurde kein validiertes indikationsspezifisches Instrument zur Schmerzerfassung bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden identifiziert. Als generische Instrumente stehen solche zur Verfügung, die auf einfachen Skalen wie einer VAS, numerischen Rating-Skalen (NRS) oder auch Likert-Skalen basieren. Mit multidimensionalen Instrumenten können zudem verschiedene Teilaspekte des Schmerzes erfasst werden. Für die in den Studien eingesetzten Instrumente muss die Validität zuvor nachgewiesen sein.

Als Beispiel für ein generisches Instrument zur patientenberichteten Messung der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch Schmerz sei auf den Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) hingewiesen [87]. Ursprünglich für Patientinnen und Patienten in der Indikation Krebs entwickelt, ist er auch indikationsübergreifend geeignet, Schmerz zu messen, und wird vielfach angewendet. Die Schmerzintensität wird beim BPI-SF mit 4 Items erhoben: jeweils stärkster und geringster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden, durchschnittlicher Schmerz (ohne Angabe der Recall-Zeit) sowie der momentane Schmerz. Die Items sind als NRS formuliert mit jeweils 11 Ausprägungen (0 = kein Schmerz bis 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz). Die Beeinträchtigung durch Schmerz wird beim BPI-SF durch 7 Items mit einer Recall-Zeit von 24 Stunden erhoben für: allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Belastung, Beziehung zu anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude. Die Items sind ebenfalls als NRS mit 11 Ausprägungen formuliert (0 = keine Beeinträchtigung bis 10 = vollständige Beeinträchtigung).

Begleitmedikation

In Studien zur Untersuchung des Endpunkts Schmerz sollten für die Einnahme von schmerzstillenden Begleittherapien der Patientinnen und Patienten keine Einschränkungen bestehen. Auch sollte im Studienverlauf jederzeit eine patientenindividuelle Anpassung der Schmerzmedikation gewährleistet sein. Die in der Studie eingesetzten Schmerzmittel sollten dabei der im Versorgungsalltag verwendeten Standardtherapie entsprechen. Für die Interpretation der Studienergebnisse des Endpunkts Schmerz ist es zudem erforderlich, alle

Begleittherapien über den gesamten Studienzeitraum zu dokumentieren. Aus dem gleichen Grund sollten auch die vor Studienbeginn bestehenden Schmerzmitteleinnahmen sowie das Ansprechen der Studienpopulation auf Analgetika dokumentiert werden.

Erhebungszeitpunkte

Bei der Erhebung des Endpunkts Schmerz ist die zu untersuchende Art des Schmerzes zu berücksichtigen, z. B. intermittierend oder paroxysmal, im Wesentlichen konstant mit unterschiedlichen Intensitätsstufen oder einmalig. Die Leitlinie der EMA zur klinischen Entwicklung von Medizinprodukten zur Behandlung von Schmerz [88] weist in dem Zusammenhang darauf hin, dass die Bewertungen an den zeitlichen Verlauf des Schmerzes angepasst werden müssen. Der Zeitpunkt der Schmerzbeurteilung sollte daher begründet werden. Aufgrund von Schwankungen der Schmerzintensität im Tagesverlauf ist bei chronischem Schmerz die Bewertung am Morgen und am Abend desselben Tages zu empfehlen. Des Weiteren sollte Schmerz – je nach klinischer Situation – für eine umfassende Beurteilung nicht ausschließlich in der Ruhephase der Patientinnen und Patienten erhoben werden, sondern auch bei Bewegung.

Die Verwendung von Patiententagebüchern zur Dokumentation von Schmerzempfinden ist zu empfehlen. Die Abstände zwischen den Erhebungen sollten hinreichend kurz sein, um eine zuverlässige Erfassung der Schmerzstärke durch die Betroffenen zu gewährleisten.

5.1.3.2.4 Hospitalisierung

In Studien zur Behandlung chronischer Wunden werden sowohl Endpunkte zur Gesamthospitalisierung als auch zur erkrankungsbezogenen Hospitalisierung – Hospitalisierung aufgrund chronischer Wunden – erhoben.

Zur Abbildung schwerer erkrankungsbezogener Ereignisse kann als Operationalisierung die Hospitalisierung aufgrund chronischer Wunden herangezogen werden. Um sicherzustellen, dass die Hospitalisierung auf die chronische Wunde zurückzuführen ist, sollte eine adäquate und transparente Adjudizierung der Ereignisse anhand einer prädefinierten Liste mit wundbezogenen Komplikationen (Wundblutungen, Wundinfektionen, etc.) erfolgen. Hierdurch können potenzielle Unterschiede im Versorgungskontext bei multinationalen Studien adressiert werden.

5.1.3.2.5 Amputation

Bei chronischen Wunden an den Unterschenkeln und Füßen (Ulcus cruris, diabetischer Fußulcus) besteht für die Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko einer Amputation im Krankheitsverlauf. Das Auftreten von Minor- und Majoramputationen ist patientenrelevant und sollte in klinischen Studien zu chronischen Wunden an den Extremitäten erhoben werden. Diagnostische Methoden zur Einschätzung der Schwere der Durchblutungsstörung, die allein

auf Bildgebung oder Messwerten beruhen, wie angiografische bzw. dopplersonografische Befunde oder Ankle Brachial Index, stellen dabei keine Operationalisierung des Endpunkts Amputation dar, die allein einen Nutzen begründen kann.

5.1.3.2.6 Wundinfektion

Mikroorganismen können in jeder Art von Wunde vorkommen. Wenn Mikroorganismen wachsen und sich vermehren, aber keinen Schaden verursachen, spricht man von einer Kolonisation. Das Verhindern einer Kolonisation kann nicht allein einen Nutzen begründen, da sich auf Grundlage von mikrobiologischer Befundung oder Laborparametern (beispielsweise einer bakteriellen Keimbelastung) keine für die Patientinnen und Patienten spürbare Symptomatik ergibt. Führt das mikrobielle Wachstum jedoch zu Zellschädigungen und Entzündungen, spricht man von einer Wundinfektion. Eine Wundinfektion ist aufgrund der klassischen Entzündungszeichen (Rötung, Überwärmung, Schwellung, Schmerz und eingeschränkter Funktion) regelhaft durch die Patientinnen und Patienten wahrnehmbar und kann zudem im fortgeschrittenen Stadium zu schwerwiegenden Komplikationen wie einer lebensbedrohlichen Sepsis führen. Der Endpunkt Wundinfektion ist daher patientenrelevant.

Die Erhebung des Endpunkts Wundinfektion muss auf klinischen Anzeichen und auf einer für die Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik beruhen. Die Erhebung von Wundinfektionen sollte dabei über etablierte Systematiken der jeweiligen Wundentitäten erfolgen. Die Initiative Chronische Wunden (ICW) hat mit dem TILI-Score (Therapeutischer Index für lokale Infektionen) zur Diagnose einer Wundinfektion allgemeine Kriterien erarbeitet [20]. Dabei ergibt sich beim Nachweis von potenziell pathogenen Mikroorganismen, einer chirurgisch septischen Wunde oder beim Vorliegen von freiem Eiter eine direkte Behandlungsbedürftigkeit mit einer antimikrobiellen Therapie. Zudem stuft die ICW bei Vorliegen von mindestens 5 der nachfolgenden unspezifischen Kriterien eine Infektion als behandlungsbedürftig ein:

- periläsionales Erythem
- Überwärmung
- Ödem, Verhärtung und Schwellung
- spontaner Schmerz oder Druckschmerz
- Stagnation der Wundheilung
- Anstieg und / oder Änderung der Farbe oder des Geruchs des Exsudats

Auch wenn es sich bei dem TILI-Score zunächst um ein Diagnoseinstrument zur Feststellung einer Behandlungsbedürftigkeit handelt, ist es potenziell möglich, hierüber in klinischen Studien patientenrelevante Wundinfektionen zu erheben. Dies ist darin begründet, dass die genannten Kriterien (mit Ausnahme des Nachweises potenziell pathogener Mikroorganismen)

durch die Patientin bzw. den Patienten direkt wahrnehmbar sind. Wichtig ist jedoch, dass dokumentiert und berichtet wird, welche der Kriterien des TILI-Scores zur Feststellung einer Wundinfektion bei den Patientinnen und Patienten erfüllt waren.

Erhebungszeitpunkte

Bei Studien zu antimikrobiellen Interventionen sind bei der Wahl der Erhebungszeitpunkte des Endpunkts Wundinfektion die zu untersuchende Art und vermutliche Dauer der Infektion zu berücksichtigen. Sowohl die Erhebungszeitpunkte als auch die Kriterien für die Feststellung einer klinischen Heilung müssen prädefiniert sein. Eine Nachbeobachtungszeit ist sinnvoll, insbesondere wenn für die vorliegende Wundinfektion eine hohe Rückfallquote bekannt ist [89].

Bei Studien, in denen das Auftreten von Infektionen im Verlauf der Wundbehandlung untersucht wird, sind die prädefinierten Erhebungszeitpunkte je nach bekannter Infektionswahrscheinlichkeit entsprechend engmaschig zu wählen. Die Wahl der Zeiträume sollte dabei im Studienprotokoll begründet werden.

5.1.3.2.7 Debridement und Wundauflagenwechsel

Endpunkte zum Debridement bzw. zum Wundauflagenwechsel stellen keine Endpunkte dar, die allein einen Nutzen begründen können, sondern sind vielmehr als Teil der Behandlungsstrategie anzusehen. In den Studien zu Wundreinigungskompressen werden beispielsweise sowohl die Anzahl an benötigten Debridements als auch die Zeit bis zum vollständigen Debridement als Endpunkt erhoben. Es wird argumentiert, das Debridement bzw. Wundauflagenwechsel für die Patientinnen und Patienten häufig mit Schmerz verbunden sei [47]. Wissenschaftliche Belege, dass Patientinnen und Patienten unabhängig von der Wundentität bei häufigeren Debridements unter adäquater Schmerztherapie regelhaft vermehrt Schmerz verspüren, fehlen jedoch. Zudem kann die Erfassung von Schmerz direkt anhand patientenberichteter Instrumente erfolgen (siehe Abschnitt zum Endpunkt Schmerz).

5.1.3.2.8 Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe

Endpunkte zu Aktivitäten des täglichen Lebens und sozialer Teilhabe sind patientenrelevant. In klinischen Studien im Therapiegebiet chronische Wunden werden entsprechende Endpunkte jedoch selten erhoben.

Die Einschränkungen der Betroffenen in diesen beiden Bereichen können insbesondere aus den Schmerzen, der eingeschränkten Mobilität und der Scham aufgrund von Wundgeruch / Exsudat resultieren [41].

Aktivitäten des täglichen Lebens

Regelhaft werden Endpunkte zu Aktivitäten des täglichen Lebens durch die Beurteilung der Fähigkeiten einer Person, grundlegende und instrumentelle alltägliche Aufgaben selbstständig auszuführen, erhoben [90,91]. Zu grundlegenden Aktivitäten gehören u. a. Baden / Duschen, Körperpflege, Anziehen, Toilettengang und Essen. Zu instrumentellen Aktivitäten gehören komplexere Aktivitäten, die für ein unabhängiges Leben notwendig sind, wie z. B. die Zubereitung von Mahlzeiten, Einkaufen oder der Hausputz.

Im Therapiegebiet chronische Wunden sollten sowohl die grundlegenden als auch die instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens mit geeigneten, validierten Instrumenten erhoben werden.

Soziale Teilhabe

Für die soziale Teilhabe findet sich in der Literatur keine einheitliche, eingegrenzte Definition. Es werden verschiedene Formen der sozialen Teilhabe beschrieben, die die soziale Bindung (Beziehungen zu Menschen), die informelle soziale Teilhabe (gemeinsame Aktivitäten mit anderen Menschen) sowie ehrenamtliche Tätigkeiten umfassen [41,92].

Erhoben werden kann die soziale Teilhabe bzw. Unterformen hiervon über validierte Instrumente bzw. Subdomänen von Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Erhebung der Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens und soziale Teilhabe anhand von individualisierten Zielen

Ziele zur sozialen Teilhabe oder zu Aktivitäten des täglichen Lebens sind schwer übergreifend für alle Patientinnen und Patienten zu definieren. Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden sind in ihren körperlichen Fähigkeiten und Bedürfnissen sehr heterogen, daher kann es sinnvoll sein, für jede Patientin und jeden Patienten individuelle Ziele zu vereinbaren. Falls keine validierten Instrumente zur Messung dieser Endpunkte zur Verfügung stehen, kann GAS hierbei eine Möglichkeit zur Erhebung und Auswertung dieser Endpunkte sein [93,94]. Dabei werden individuelle Ziele und die Beschreibungen der einzelnen Zielerreichungsstufen in Abstimmung zwischen Patientin bzw. Patient und Ärztin bzw. Arzt festgelegt. Für jedes Ziel werden der erwartete Behandlungserfolg (Level = 0) und die Kriterien für Abweichungen nach oben und unten (viel besser = +2; besser = +1; schlechter = -1; viel schlechter = -2) so formuliert, dass eine unabhängige Beobachterin oder ein unabhängiger Beobachter in der Lage ist, das Ergebnis auf dieser Skala zu bewerten. Die Bewertung erfolgt anhand von Interviews mit den Patientinnen und Patienten, die ggf. auch aufgezeichnet und unabhängigen Bewerterinnen und Bewertern vorgelegt werden können. Es gibt keine maximale Anzahl von Zielen pro Patientin bzw. Patient, es kann auch nur 1 Ziel formuliert werden [93].

Einschränkungen durch Wundgeruch und Wundexsudat

Die Endpunkte Wundgeruch und Exsudat (Anstieg der Exsudatmenge und / oder Änderung der Farbe) sind allein aus der direkten Messung des Geruchs bzw. des Exsudats (beispielsweise anhand von Skalen wie VAS oder Likert-Skalen bzw. mit einer Ja/Nein-Frage) nicht ausreichend, um einen Nutzen zu begründen. Eine Relevanz ergibt sich für die Patientinnen und Patienten jedoch, wenn das Auftreten dieser Ereignisse zu sozialer Isolation und eingeschränkter Teilnahme am gesellschaftlichen Leben führt. Diese komplexen Zusammenhänge können z. B. über eine alleinige Abfrage der Geruchswahrnehmung nicht abgebildet werden. Diese Endpunkte müssen daher immer mit Bezug auf die daraus resultierenden Einschränkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens oder die soziale Teilhabe der Patientinnen und Patienten erhoben werden.

5.1.3.2.9 Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand ist patientenrelevant. In Studien zur Behandlung chronischer Wunden wird häufig der EQ-5D-Fragebogen als Instrument zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte eingesetzt.

Der EQ-5D besteht aus 5 Fragen zu verschiedenen Aspekten von Gesundheit zur Beschreibung eines Gesundheitsprofils (Health Profile), einer VAS zur Angabe des Gesundheitszustands (Best imaginable Health State – Worst imaginable Health State) sowie verschiedenen Tarifen, mit denen den möglichen Antwortkombinationen des ersten Teils (Health Profile) ein Wert (Nutzwert) zwischen 1 (bestmöglicher Gesundheitszustand) und 0 (Tod) bzw. negativen Werten (Zustände schlechter als der Tod) zugewiesen wird.

Auswertungen von Nutzwerten sind nur dann als patientenrelevant anzusehen, wenn der zugrunde liegende Tarif auf Basis einer für die jeweilige Fragestellung geeigneten Patientenpopulation generiert wurde. Liegt eine solche Auswertung vor, kann der Endpunkt der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet werden. Auswertungen der VAS sind ebenfalls geeignet. Der Endpunkt wird als Gesundheitszustand bezeichnet und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Bei Responderanalysen zur VAS sollte ein Responsekriterium, das hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, verwendet werden (mindestens 15 % der Skalenspannweite des Instruments).

5.1.3.2.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind patientenrelevant. Allgemein sollten diese über ein validiertes Instrument erhoben werden. Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten nur Instrumente eingesetzt werden, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet und entsprechend validiert sind.

Es existieren sowohl generische Instrumente als auch spezifisch entwickelte Instrumente für die Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden. Analog zur Empfehlung zur Erhebung von Schmerzen (Abschnitt 5.1.3.2.3) erlaubt ein indikations-spezifisches Instrument in der Regel eine empfindlichere Messung der Veränderungen und ist besser interpretierbar. Es ist daher einem generischen Instrument in der Regel vorzuziehen.

Ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist beispielsweise der SF-36. Der Fragebogen beinhaltet 36 Items, wobei nur 35 zur Berechnung der Scores des SF-36 verwendet werden [95]. Der Fragebogen deckt die folgenden 8 Domänen ab: körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items), körperliche Rollenfunktion (4 Items), körperlicher Schmerz (2 Items), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items), Vitalität (4 Items), soziale Funktionsfähigkeit (2 Items), emotionale Rollenfunktion (3 Items) und psychisches Wohlbefinden (5 Items). Es wird für jede der 8 Domänen ein einzelner Score gebildet. Zusätzlich werden die 8 Domänen in einen Score zur körperlichen Komponente (Physical Component Summary [PCS]) und einen Score zur psychischen Komponente (Mental Component Summary [MCS]) zusammengefasst. Der PCS und der MCS werden anhand der amerikanischen Allgemeinbevölkerung basierend auf einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 normiert ([95]). Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Neben dem SF-36 gibt es auch eine Kurzform, den SF-12, der aus 12 Items besteht, die auch im SF-36 enthalten sind. Dabei bildet der SF-12 die 8 Domänen des SF-36 mit 1 bis 2 Items ab. Als Teil des SF-Fragebogen-systems ist der SF-12 als valides generisches Instrument anzusehen.

Im Therapiegebiet chronische Wunden existieren zahlreiche indikationsspezifische Instrumente, die zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet werden. Ein relevanter Teil dieser Instrumente weist jedoch u. a. Mängel in der Entwicklung (z. B. fehlende bzw. unklare Patienteneinbindung) und Validierung auf, weshalb diese Instrumente nicht primär für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Studien empfohlen werden können. Im Rahmen einer orientierenden Recherche wurden 11 indikationsspezifische Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Wunden identifiziert. Publikationen zur Entwicklung der Instrumente anhand der Einträge in der PROQOLID-Datenbank [96] und ggf. systematischen Übersichtsarbeiten aus der COSMIN-Datenbank [97] wurden beschafft. Zudem wurden der PROQOLID-Datenbank Angaben zu den verfügbaren Sprachversionen entnommen. Die vorliegenden Quellen zur Entwicklung der Instrumente wurden insbesondere auf Angaben zur Einbindung von Patientinnen und Patienten in den Entwicklungsprozess sowie Angaben zu Validität, Reliabilität und Änderungssensitivität gesichtet. Für 2 der 11 Instrumente (Ferrans and Powers Quality of Life Index – Wounds Version [FPQLI-WV] [98], Sheffield Preference-based Venous Ulcer-5D questionnaire [SPVU-5D] [99] war keine Einschätzung möglich, da der Fragebogen in der identifizierten Literatur nicht vorlag und auch nicht über eine zusätzliche orientierende

Suche identifiziert werden konnte. Für den Freiburg Life Quality Assessment – Wound Module [FLQA-w] [100] konnte über eine zusätzliche orientierende Suche ausschließlich die Kurzversion FLQA-wk identifiziert werden [101]. Diese Kurzversion enthält jedoch 1 Item mehr verglichen mit der Anzahl der Items, die in der Publikation von Augustin 2010 [100] zum FLQA-w beschrieben werden. Daher bleibt unklar, inwieweit diese Kurzversion tatsächlich auf dem FLQA-w basiert. Eine Einschätzung für den FLQA-w war somit nicht möglich. Eine Zusammenfassung der jeweils gesichteten Quellen und darin vorliegenden Informationen zum Instrument findet sich in Anhang B in Tabelle 3.

Beispielhaft werden im Folgenden die Instrumente Wound-QoL und WOUND-Q beschrieben, die in Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt werden können.

Wound-QoL

Der Wound-QoL ist im Therapiegebiet chronische Wunden ein vielfach eingesetzter Fragebogen. Er wurde von Blome 2014 [102] als Kurzfragebogen aus Items des FLQA-w [100], des Cardiff Wound Impact Schedule (CWIS) [103] und des Würzburg Wound Score (WWS) [104-106] entwickelt.

Der Wound-QoL umfasst 17 Items zu wundbezogenen Symptomen sowie zu mentalen und funktionalen Auswirkungen der Wunde. Alle Items sind 5-stufige Likert-Skalen mit den Abstufungen „gar nicht“, „etwas“, „mittelmäßig“, „ziemlich“ und „sehr“. Die Antworten werden für die Auswertung aufsteigend mit 0 bis 4 codiert. Ein Gesamtscore wird als Durchschnittswert der aller Items gebildet. Hierfür müssen mindestens 13 (75 %) aller Items beantwortet sein. Zusätzlich können 3 Subskalen zu körperlichen Aspekten (Body, Item 1 bis 5), psychischen Aspekten (Psyche, Item 6 bis 10) und Aktivitäten des täglichen Lebens (Everyday Life, Item 11 bis 16) gebildet werden, ebenfalls als Durchschnitt der beteiligten Items, wobei jeweils maximal 1 Item fehlen darf. Item 17 ist nicht Teil einer Subskala. Die Recallzeit beträgt 7 Tage.

Aus den gesichteten Publikationen zum Wound-QoL geht nicht hervor, dass bei der Auswahl der Items aus den Quellfragebogen Patientinnen und Patienten eingebunden wurden. In der wissenschaftlichen Erörterung zum vorläufigen Rapid Report am 21.02.2025 wurde von einem Stellungnehmer beschrieben, dass bislang unveröffentlichte Forschungsergebnisse bestehen, die die fehlende Patienteneinbindung adressieren. Diese wurden dem IQWiG jedoch bis zur Fertigstellung des vorliegenden finalen Rapid Reports nicht zur Verfügung gestellt.

WOUND-Q

Der WOUND-Q ist ein validiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit verschiedenen chronischen und akuten Wundentitäten. In den Validierungsstudien wurden die Entitäten diabetischer Fußulcus,

Operationswunden, Dekubitus, venöse und arteriell bedingte Ulzera sowie infektiös bedingte Wunden betrachtet. Die Lokationen umfassten vor allem die unteren Extremitäten, aber auch das Abdomen, den Brustbereich, Arme und Gesicht.

Das Instrument umfasst 4 Domänen mit unterschiedlich vielen Skalen. Für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind die Skalen der Domänen „Wound“ und „HR-QoL“ relevant. Es existiert bislang keine deutschsprachige validierte Version des WOUND-Q-Fragebogen (Stand 03/2025).

Sowohl die Art der Erhebung als auch die Auswertung müssen im Studienprotokoll präspezifiziert sein und entsprechend dokumentiert werden. Hierbei kann festgelegt werden, dass nur bestimmte Skalen erhoben werden.

5.1.3.2.11 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden in Studien zumeist in Form von unerwünschten Ereignissen (UE) erfasst. Ein UE ist dabei jedes nachteilige und unbeabsichtigte Vorkommnis, Symptom oder jede Erkrankung, die beispielsweise zeitlich mit einer medizinischen Intervention zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention angenommen wird oder nicht [107].

In einer klinischen Studie zur Behandlung chronischer Wunden sollten im Studienverlauf aufgetretene UEs nach einem etablierten System (z. B. Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Zulassung [MedDRA]) dokumentiert werden, unabhängig davon, ob jedes UE erfasst werden soll oder nur eine nach Inhalt oder Schweregrad vordefinierte Auswahl. Notwendig ist in jedem Fall die Erhebung aller schwerwiegenden UEs (SUEs) und aller UEs, die zum Therapieabbruch geführt haben. Für diese übergeordneten UE-Endpunkte sollten jeweils die Gesamtraten (Patientinnen und Patienten mit Ereignis) dargestellt werden.

Zusätzliche Auswertungen von spezifischen UEs und SUEs, beispielsweise auf Ebene von Systemorganklassen [SOCs] und bevorzugten Begriffen [PT], können weitere Informationen zu UEs liefern, die für das untersuchte Therapiegebiet von besonderer Bedeutung sind. So sind z. B. bei Studien zu Wundaufgaben Hautreaktionen und Wundblutungen in der Wundumgebung potenziell besonders relevant. Solche UEs von besonderer Bedeutung, die in einer Studie explizit erhoben und ausgewertet werden sollen, müssen im Studienprotokoll prädefiniert werden.

5.1.3.3 Kombinierte Endpunkte im Therapiegebiet chronische Wunden

In Studien im Therapiegebiet chronische Wunden werden teilweise Scores zur Endpunkterhebung verwendet. Als Beispiel sei der Pressure-Ulcer-Scale-for-Healing(PUSH)-Score [108] genannt. Dieser setzt sich zusammen aus den Komponenten Wundgröße, Exsudatmenge und Gewebeart (nekrotisches Gewebe, Schorf, Granulationsgewebe etc.).

Scores, die sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzen, werden oft als kombinierte Endpunkte ausgewertet. Ein kombinierter Endpunkt umfasst mindestens 2 einzelne Endpunkte. In Abgrenzung zu einem gekoppelten Endpunkt (siehe Abschnitt 5.1.3.2.2) wird der kombinierte Endpunkt bereits erreicht, wenn ein Ereignis in einer Komponente dieses Endpunkts auftritt. Damit ein kombinierter Endpunkt als patientenrelevant angesehen werden kann, müssen alle Einzelkomponenten jeweils patientenrelevant sein. Zudem müssen für alle Einzelkomponenten Ergebnisse dargestellt werden. Dies ist z. B. bei dem oben genannten PUSH-Score nicht der Fall, da hier keine der Komponenten unmittelbar patientenrelevant ist.

5.1.3.4 Geeignete Analysen

Studienergebnisse sollten nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT-Prinzip) ausgewertet werden. Dabei werden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung analysiert. Dazu müssen fehlende Werte in geeigneter vorab definierter Weise ersetzt werden.

Für die Auswertung der Studienergebnisse stehen verschiedene Analysearten (Ereignisraten, Ereigniszeitanalysen und stetige Daten [z. B. mittlere Änderung im Studienverlauf]) zur Verfügung. Die Wahl einer geeigneten Analyseart ist dabei von verschiedenen Faktoren abhängig. So muss in Abhängigkeit der Indikation, des Therapieziels, des erhobenen Endpunkts, der gewählten Operationalisierung und der Studiendauer auf Basis inhaltlicher Überlegungen entschieden werden, ob das Auftreten eines Ereignisses, die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses oder aber eine mittlere Änderung zu einem bestimmten Zeitpunkt oder über den gesamten Studienverlauf die geeignete Analyseart für die Beantwortung der Fragestellung darstellt.

In jedem Fall sind die geplanten Analysen endpunktbezogen in einem statistischen Analyseplan zu prädefinieren.

5.1.4 Zentrale Merkmale zur Studiendurchführung im Bereich chronischer Wunden

Im Folgenden werden spezifische Aspekte der Planung und Durchführung klinischer Studien für das Therapiegebiet chronische Wunden beschrieben. Auf Erläuterungen zu allgemeingültigen Anforderungen, wie die Festlegung einer geeigneten Fragestellung oder der Entwicklung eines Studienprotokolls vor Einschluss der Patientinnen und Patienten wird verzichtet. Es ist anzumerken, dass grundsätzlich alle Studien in einem von der World Health Organization akkreditierten Studienregister (z. B. auf clinicaltrials.gov) registriert und das Studienprotokoll hierüber öffentlich zugänglich gemacht werden sollte.

5.1.4.1 Randomisierung

Mit RCTs kann ein Kausalitätsnachweis erbracht werden. Auch im Therapiegebiet chronische Wunden sind RCTs durchführbar und stellen den Standard dar.

Bei der Randomisierung werden die Patientinnen und Patienten zufällig den Studienarmen zugeteilt. Hierdurch wird ein Bias durch Confounding (oder auch Selection Bias) verhindert – und zwar nicht nur bezüglich bekannter, sondern auch bezüglich unbekannter Einflussfaktoren (zur Wahrung von Strukturgleichheit). Ziel ist es, sicherzustellen, dass Unterschiede zwischen den Gruppen (beispielsweise hinsichtlich Charakteristika der Patientinnen und Patienten und / oder Charakteristika der Wunden), die am Ende einer Studie nachgewiesen werden, tatsächlich durch die Interventionen bedingt sind. Eine adäquate Randomisierung hängt von 2 Faktoren ab: erstens von einer nicht vorhersagbaren, zufälligen Randomisierungssequenz und zweitens von der Geheimhaltung dieser Sequenz bis zur endgültigen Zuteilung, dem Allocation Concealment. Randomisierte Studien sind auch als versorgungsnaher Studien ohne wesentliche Einschränkungen der Einschlusskriterien und mit aufwandsarmer Datenerhebung möglich, z. B. als registerbasierte RCTs [109].

Randomisierung von Patientinnen und Patienten vs. Randomisierung von Wunden

Bei Studien zur Wundbehandlung können entweder die Patientinnen und Patienten oder die einzelnen Wunden randomisiert werden. Regelmäßig ist eine Randomisierung von Patientinnen und Patienten sinnvoll. Hierbei sollte nur 1 Wunde pro Patientin bzw. Patient betrachtet werden. Eine Randomisierung von Wunden (Einschluss mehrerer Wunden pro Patientin / Patient) ist nur in sehr spezifischen Konstellationen – abhängig von der Intervention und vom Therapieziel – sinnvoll. So dürfen die Studieninterventionen nur lokal und nicht systemisch wirken und das Therapieziel muss lokal messbar sein. Eine Randomisierung von Wunden wäre in einer Studie z. B. mit dem Ziel des vollständigen Wundverschlusses beim Vergleich von 2 lokal wirksamen Interventionen möglich, bei dem Therapieziel der Schmerzreduktion hingegen nicht. Es ist anzumerken, dass bei der Auswertung mehrerer Wunden einer Patientin / eines Patienten aufgrund der Abhängigkeit der erhobenen Daten geeignete statistische Analysen für eine adäquate Auswertung der Ergebnisse festgelegt werden müssen.

Stratifizierung

Bei Studien mit geringer Fallzahl kann es trotz Randomisierung bei bestimmten Charakteristika (der Patientinnen und Patienten bzw. der Wunden) zu Imbalancen zwischen den Studienarmen kommen. Um eine daraus resultierende Verzerrung zu vermeiden, sollte die Randomisierung stratifiziert (nach Patienten- bzw. Wundcharakteristika) erfolgen. Chronische Wunden, auch derselben Entität, können eine große Heterogenität aufweisen. Um in einem solchen Fall die strukturelle Gleichheit zwischen den Studienarmen trotzdem zu wahren, sollten bei der Randomisierung geeignete Stratifizierungsfaktoren gewählt werden wie z. B.

Schweregrad, Wundgröße, Lokalisation der Wunde oder Zeit seit Auftreten der Wunde. Werden Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden verschiedener Entität eingeschlossen, sollte die Randomisierung entsprechend nach diesen Entitäten stratifiziert stattfinden (siehe auch Abschnitt 5.1.2).

5.1.4.2 Adaptives Studiendesign

Zur Beantwortung von Fragestellungen im Therapiegebiet Wundbehandlung sind auch RCTs mit einem adaptiven Design denkbar. Adaptive Designs sind insbesondere dann sinnvoll, wenn sich die Studienplanung (z. B. Fallzahlplanung) aufgrund von limitiertem Wissen über den möglichen Studienverlauf (z. B. antizipierte Drop-out-Raten, Anzahl von erwarteten Ereignissen) schwierig gestaltet. Solche Designs ermöglichen es, auf zwischenzeitlich gewonnene Erkenntnisse innerhalb der Studie zu reagieren und Anpassungen für den weiteren Studienverlauf vorzunehmen. In einem solchen Design wird die Studie in 2 oder mehrere aufeinander folgende Teilstudien aufgeteilt, deren Ergebnisse unabhängig voneinander sind. Nach jeder Teilstudie werden Interimsanalysen durchgeführt und es wird geprüft, ob die vorher in einem Studienprotokoll festgelegten Kriterien erfüllt sind und die folgenden Teilstudien so fortgesetzt werden können, angepasst werden müssen (z. B. Fallzahlerhöhung oder -reduzierung) [110] oder ob die gesamte Studie beendet werden sollte. Beispielsweise kann im Studienprotokoll einer RCT festgelegt werden, dass nach der Rekrutierung von 50 % der geplanten Fallzahl eine Interimsanalyse für den Endpunkt vollständiger Wundverschluss durchgeführt wird. Wenn in der Interimsanalyse die Effekte kleiner sind als erwartet, kann die Fallzahl für den weiteren Studienverlauf erhöht werden. Bei einem deutlich größeren Effekt als erwartet kann die Fallzahl reduziert oder ggf. die Studie vorzeitig beendet werden.

Die Vorteile bestehen darin, dass diese Studien durch frühzeitige Interimsanalysen potenziell schneller Ergebnisse liefern und die Zahl der einzuschließenden Patientinnen und Patienten bei deutlich positiven oder negativen Ergebnissen reduziert werden können [111]. Allerdings sind solche Designs aufgrund der höheren Komplexität herausfordernd und die Interpretation der Ergebnisse ist potenziell erschwert [111]. Um eine Studie mit einem adaptiven Design adäquat durchzuführen und deren Ergebnisse zu berichten sollte sich an einer Guideline wie z. B. der Erweiterung zum Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement zu Studien mit adaptivem Design [112] orientiert werden.

5.1.4.3 Verblindung

Allgemein führt eine fehlende Verblindung von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, behandelnden Ärztinnen und Ärzten sowie Endpunkterheberinnen und -erhebem zu potenziell verzerrten Ergebnissen in klinischen Studien. Aus diesem Grund sollte für diese Personengruppen in den Studien nach Möglichkeit immer eine Verblindung gegeben sein, um

mögliche Verzerrungen der Studienergebnisse durch das Wissen um die Gruppenzugehörigkeit zu vermeiden. Die Verblindung ist bis zum Ende der Studie aufrechtzuerhalten.

In unverblindeten Studien zur Wundbehandlung wird häufig beschrieben, dass eine Verblindung nicht möglich ist, ohne dies konkret zu begründen. Dies wird u. a. in der Publikation Buchberger 2010 [7] zur Bedeutung von Wachstumsfaktoren für die Behandlung von chronischen Wunden thematisiert. Darin ist beschrieben, dass in den betrachteten Studien entweder keine oder keine überzeugenden Gründe für die fehlende Verblindung genannt werden, eine Verblindung trotz praktikabler Möglichkeit nicht erwähnt wird oder eine Verblindung zumindest der Endpunkterheberinnen und -erheber nicht angedacht wird. Eine Verblindung von Studienteilnehmenden, behandelnden Ärztinnen und Ärzten sowie Endpunkterheberinnen und -erhebem in Studien zu chronischen Wunden kann herausfordernd sein, ist aber in den meisten Fällen grundsätzlich möglich (siehe nachfolgende Abschnitte). Sollte keine Verblindung durchgeführt werden, sollte zumindest sichergestellt werden, dass die obligatorische Teilnehmerinformation und -aufklärung über den potenziellen Nutzen oder Schaden der in der Studie eingesetzten Behandlungsoptionen neutral durchgeführt wird. So ist zu vermeiden, dass z. B. eine neue Intervention von der aufklärenden Ärztin bzw. des aufklärenden Arztes als überlegen gegenüber der Vergleichsintervention beschrieben wird, um Verzerrungen durch die Kenntnis der Behandlungszuteilung möglichst gering zu halten.

Verblindung von Patientinnen und Patienten

Patientinnen und Patienten können bei Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit das Ansprechen auf die Intervention (unbewusst) beeinflussen. So könnten sie davon ausgehen, dass eine neuartige Therapie besser wirkt als die Vergleichstherapie, welche z. B. die Standardtherapie darstellt [60]. Dies kann dazu führen, dass Patientinnen und Patienten, die wissen, dass sie eine neuartige Therapie erhalten, den Effekt überschätzen. Andersherum könnten die Patientinnen und Patienten der neuartigen Therapie auch kritisch gegenüberstehen, was entsprechend zu einem unterschätzten Effekt führen kann. Zusätzlich kann sich die Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit auf die Compliance auswirken und zu erhöhten Studienabbruchraten im Studienarm mit der neuartigen Therapie oder im Vergleichsarm führen.

In Studien im Therapiegebiet chronische Wunden kann eine Verblindung der Patientinnen und Patienten aufgrund potenziell sichtbarer Unterschiede zwischen den Interventionen herausfordernd sein. Es ist allerdings regelhaft davon auszugehen, dass meist Möglichkeiten bestehen, eine adäquate Verblindung zu erreichen. So können beispielsweise beim Vergleich von Wundaufgaben diese mit einem identischen sekundären Verband abgedeckt werden. Entsprechende Optionen mit dem Ziel, eine adäquate Verblindung der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten, sind abhängig von der Beschaffenheit der eingesetzten

Intervention bei der Studienplanung zu berücksichtigen. Beim Wundaufgabenwechsel kann die Verblindung in Abhängigkeit von der Lokalisation der Wunde mittels eines Sichtschutzes für die Patientinnen und Patienten aufrechterhalten werden.

Verblindung des Studienpersonals

Auch das Studienpersonal wie Studienärztinnen und Studienärzte sollten verblindet sein, um unbewusste Beeinflussung der Therapie zu verhindern. So ist es denkbar, dass je nach Einstellung gegenüber den Prüfinerventionen Studienärztinnen bzw. Studienärzte die Patientinnen und Patienten je nach Gruppenzugehörigkeit unterschiedlich intensiv betreuen und z. B. Begleittherapien in unterschiedlichem Maße verabreichen [60]. Auch könnten Studienärztinnen bzw. Studienärzte bei Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit Patientinnen und Patienten eher zu einem Studienabbruch raten bzw. davon abraten.

Die Herausforderungen bei der Verblindung des Studienpersonals sind ähnlich zu denen bei der Verblindung von Patientinnen und Patienten. Eine adäquate Verblindung ist in den meisten Studienkonstellationen jedoch durchführbar. So kann der Verband z. B. durch eine andere qualifizierte Person als durch das behandelnde medizinische Personal eröffnet und nach der Visite wieder angelegt werden.

Sofern eine solche Verblindung nicht durchgeführt wird, muss sichergestellt sein, dass die lokale Wundbehandlung in einer Studie sinnvoll und fair eingesetzt wird. Der Behandlungsalgorithmus, insbesondere die chirurgische Therapie oder systemische Antibiose, sollte hierbei klar vorgegeben sein. Alle Behandlungen sollten vollständig dokumentiert werden.

Die möglichen Vorgehensweisen zum Erreichen der Verblindung sollten bei der Studienplanung eruiert werden.

Verblindung von Endpunkterheberinnen und -erhebern

Die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann bei den Endpunkterheberinnen und -erhebern dazu führen, dass Endpunkte in der Studiengruppe mit einer neuartigen Therapie aufgrund einer vermuteten Überlegenheit dieser Therapie anders bewertet werden als in der anderen Studiengruppe [60]. Eine Endpunkterhebung sollte daher immer verblindet stattfinden, um eine objektive, unverzerrte Bewertung der Ergebnisse zu gewährleisten. Selbst wenn Konstellationen denkbar sind, in denen eine Verblindung der Patientinnen / Patienten und / oder des Studienpersonals aus nachvollziehbaren Gründen nicht möglich ist, ist die Erhebung der Ergebnisse einer Studie durch eine unabhängige, gegenüber der Intervention verblindeten Person fast immer möglich. So kann z. B. bei einem Vergleich von Verbänden mit Hydrogelen unterschiedlicher Farbe dieses vor der Beurteilung einer Infektion von einer anderen Person, die nicht verblindet sein muss, entfernt werden. Die Erhebung wäre dann wieder verblindet möglich. Eine weitere Möglichkeit stellt die Bewertung z. B. von Endpunkten

zur Wundheilung anhand von Fotodokumentationen durch ein verblindetes, zentrales und unabhängiges Komitee dar.

Stellenwert bzw. Herausforderung der Verblindung

Der Stellenwert einer Verblindung ist dabei u. a. von der Art des Endpunkts abhängig ist. So sind die Ergebnisse des Endpunkts zur Mortalität bei fehlender Verblindung der Patienten und Patientinnen und des Studienpersonals wenig anfällig für potenzielle Verzerrung, weil dieser Endpunkt auch ohne Verblindung objektiv erhoben werden kann. Anders verhält es sich z. B. beim Endpunkt Schmerz. Diesem liegt ein subjektives Empfinden der Patientinnen und Patienten zugrunde, welches stark durch psychologische Faktoren beeinflussbar ist. Sollten Patientinnen und Patienten Kenntnis über ihre Behandlung haben, kann dies ihre Erwartungen an das Schmerzempfinden und daraus resultierend ihre Schmerzwahrnehmung beeinflussen und somit zu potenziell verzerrten Ergebnissen führen. Entsprechend ist beispielsweise eine umfassende Verblindung bei Studien mit dem Therapieziel einer Verbesserung von chronischen Schmerzen wichtiger, als bei Studien zum vollständigen Wundverschluss.

Allerdings sind Situationen denkbar, in denen die Maßnahmen, die allein zur Aufrechterhaltung der Verblindung in einer Studie eingesetzt werden, z. B. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den relevanten Versorgungskontext gefährden. So können z. B. Verblindungsmaßnahmen bei unterschiedlichen Therapiestrategien zwischen Prüf- und Vergleichsintervention zu zusätzlichen, medizinisch nicht notwendigen Verbandswechseln oder Krankenhausbesuchen führen. Dadurch können spürbare Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auftreten, die im Versorgungsalltag nicht aufgetreten wären. Die in der Studie beobachteten Effekte sind somit potenziell nicht mehr auf den Versorgungskontext übertragbar. In einem solchen Fall muss zwischen den Vor- und Nachteilen einer Verblindung abgewogen werden. Die Entscheidung für oder gegen entsprechende Verblindungsmaßnahmen bei der Durchführung einer Studie sollte im Studienprotokoll dokumentiert und begründet werden.

5.1.4.4 Patientenpopulation

Beim Festlegen der Ein- und Ausschlusskriterien sollte darauf geachtet werden, die in der Fragestellung festgelegte Patientenpopulation nicht in einem solchen Ausmaß einzuschränken, dass relevante Patientengruppen aus dem regulären Versorgungsalltag von der Teilnahme ausgeschlossen werden. Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden sind oft älter und leiden vielfach unter Begleiterkrankungen (beispielsweise Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Immobilität). Auch weisen die Wunden der Patientinnen und Patienten im Versorgungsalltag unterschiedliche Zustände auf. Ein Ausschluss von Patientinnen und Patienten ab einer bestimmten Altersgrenze, mit bestimmten Komorbiditäten oder Schweregraden der chronischen Wunde schränkt die Übertragbarkeit

der Ergebnisse auf den Versorgungskontext daher potenziell deutlich ein und sollte vermieden werden.

Wie in Abschnitt 5.1.2 ausgeführt, gibt es verschiedene Entitäten chronischer Wunden. Diese unterscheiden sich in der Ursache der Wunde, der zugrunde liegenden Erkrankungen, den Behandlungsempfehlungen und der jeweiligen Wundheilungsprognose.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten müssen die interessierende Patientenpopulation der Fragestellung abbilden. In Abhängigkeit von der festgelegten Fragestellung kann es adäquat sein, z. B. mehrere Wundentitäten in 1 Studie einzuschließen oder auch Wunden mit verschiedenen Charakteristika wie Zustand der Wunde, Größe, Tiefe und Lokalisation der Wunde oder Vorliegen einer Infektion. Werden verschiedene Wundentitäten oder Wunden mit verschiedenen relevanten Charakteristika in 1 Studie eingeschlossen, ist es notwendig, diese als Stratifizierungsfaktor festzulegen und entsprechende Subgruppenanalysen zu planen. Die Fallzahlplanung sollte so erfolgen, dass aussagekräftige Ergebnisse für die Gesamtpopulation generiert werden können. Hierbei sollten die Häufigkeiten der einzelnen Wundentitäten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1.2.1). Ebenso sollten mit der ermittelten Fallzahl mögliche Interaktionen zwischen Subgruppen (z. B. Wundentität oder Wundcharakteristika) und Intervention identifiziert werden können.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Faktoren ist es im Rahmen der Studienplanung essenziell, festzustellen, welche Charakteristika der Population und / oder der chronischen Wunden neben der zu untersuchenden Intervention einen Einfluss auf die jeweiligen Studienendpunkte haben könnten, und diese bereits im Rahmen einer stratifizierten Randomisierung bei der Gruppenzuordnung von Patientinnen und Patienten bzw. im Rahmen von Subgruppenanalysen zu berücksichtigen [39,67].

5.1.4.5 Intervention, Vergleichstherapien und Begleitbehandlungen

Eine notwendige Voraussetzung für aussagekräftige Studien ist, dass die jeweiligen Behandlungen in den Studienarmen im Studienprotokoll klar definiert sind und sich zwischen den Studienarmen möglichst nur in der Prüf- bzw. Vergleichsintervention unterscheiden. Die jeweilige Anwendungshinweise der eingesetzten Interventionen sind dabei zu berücksichtigen. Die Vergleichstherapie in einer Studie sollte die Standardbehandlung für das Behandlungsstadium der jeweiligen chronischen Wunde gemäß dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse abbilden und alle Möglichkeiten der Wundbehandlung – mit Ausnahme der Prüfintervention – einschließen.

Bei der Studienplanung ist zu beachten, dass die Wundbehandlung während der Studie in den meisten Fällen aus einer Kombination verschiedener wundtyp- und phasenspezifischer Interventionen bzw. Therapiepausen bestehen kann. In beiden Studienarmen können somit

ggf. bedarfsgerechte Wechsel der Wundprodukte bzw. Behandlungsformen im Studienverlauf oder Therapiepausen im Sinne der Therapiestrategie notwendig sein. Dies bedeutet, dass die Prüfinterventionen als Teil einer Therapiestrategie häufig nur kurzzeitig (beispielsweise nur in einer spezifischen Phase der Wundheilung) angewendet werden [19]. Im Studienprotokoll ist daher der Behandlungsalgorithmus für die kontrollierte Fortführung der Behandlung nach der initialen Studienbehandlung möglichst konkret festzulegen. Entsprechend sollten Leitplanken zur optimalen Therapiesteuerung definiert werden, die neben der Prüf- und Vergleichsintervention eine in weiten Teilen standardisierte und phasengerechte Behandlung aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nach der initialen Studienbehandlung sicherstellt. Der Behandlungsalgorithmus und die Indikationsstellung sollten innerhalb der Studie überwacht und dokumentiert werden, das Studienpersonal muss entsprechend geschult werden. Damit eine Therapiestrategie möglichst standardisiert verfolgt wird, kann ein verblindetes unabhängiges Komitee eingesetzt werden, welches die maßgeblichen Therapieempfehlungen unter Berücksichtigung der Protokollvorgaben ausspricht.

Auch der Einsatz von Begleittherapien zur Wundbehandlung (z. B. Maßnahmen zur Druckentlastung, Analgetika) sowie zur Behandlung der den chronischen Wunden zugrunde liegenden Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, chronisch-venöse Insuffizienz etc.) sollte in den Studienarmen gleichermaßen erfolgen und dem aktuellen Versorgungsalltag entsprechen. Die in der Studie erlaubten Begleittherapien und die Kriterien für deren Einsatz sollten dabei im Studienprotokoll festgelegt werden.

5.1.4.6 Studiendauer

Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, ist eine ausreichend lange Behandlungszeit – ggf. entsprechend den jeweiligen Anwendungshinweisen – sowie eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit der erhobenen Endpunkte erforderlich. Die Mindestlaufzeit einer klinischen Studie (Gesamtstudiendauer) im Therapiegebiet chronische Wunden ist dabei variabel und abhängig vom Therapieziel bzw. von den betrachteten Endpunkten. Die nachfolgenden Angaben dienen als grundsätzliche Orientierung, begründet sind auch abweichende Gesamtstudiendauern denkbar.

Bei Studien mit dem Therapieziel einer Heilung (vollständiger Wundverschluss) sollte sich die Laufzeit an der erwarteten Zeit bis zur nachhaltigen Heilung orientieren. Bei diesem Therapieziel ergibt sich die Gesamtstudiendauer daher aus der Zeit bis zum erwarteten vollständigen Wundverschluss plus Nachbeobachtung zur Gewährleistung der Nachhaltigkeit. Hierfür wird eine minimale Gesamtstudiendauer von 6 Monaten angenommen. Bei Studien zu großen Wunden mit erwartbar schlechter Heilungsprognose kann jedoch auch eine deutlich längere Laufzeit notwendig sein. Analog zu Empfehlungen der FDA [26] sollte für die Beurteilung der Nachhaltigkeit eines vollständigen Wundverschlusses 3 Monate nach der ersten Erhebung dieses Endpunkts eine erneute Beurteilung des vollständigen

Wundverschluss erfolgen. Bei Studien mit dem Therapieziel einer deutlichen Verbesserung (partieller Wundverschluss gekoppelt an einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt) können kürzere Gesamtstudiendauern ausreichend sein, sollten aber 3 Monate nicht unterschreiten.

Im Therapiegebiet liegen allerdings auch patientenrelevante Endpunkte vor, bei denen eine deutliche Verbesserung für eine Patientin / einen Patienten in einer kürzeren Zeitspanne erreicht bzw. beobachtet werden kann. So kann zur Erhebung der Reduktion von akutem Schmerz – anders als bei chronischem Schmerz – eine Beobachtungsdauer von 14 Tagen angemessen sein. Ausnahmen davon sind zu begründen (z. B. bei deutlich kürzerer Behandlungsdauer mit 1 Wundprodukt). Bei der Untersuchung von Interventionen mit kurzfristigen Therapiezielen (wie beispielsweise die Infektionsresolution oder Schmerzverminderung) ist allerdings das übergeordnete Ziel für den Einsatz von Produkten zur Wundbehandlung zu bedenken, nämlich zur vollständigen Wundheilung beizutragen oder mindestens eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation für die Patientinnen und Patienten zu erreichen. Es ist daher nicht sinnvoll, den Nutzen einer Prüfintervention zur Wundbehandlung allein auf Basis des kurzzeitig beobachteten Effekts abzuleiten bzw. Studien mit einer verkürzten Studiendauer von unter 3 Monaten zu planen. Es ist nicht auszuschließen, dass phasenspezifische Interventionen, die nur kurzzeitig angewendet werden und deren Nutzen über kurzfristig erreichbare Endpunkte begründet werden soll, Einfluss auf erst später erreichbare Endpunkte wie den vollständigen Wundverschluss haben können. So ist es denkbar, dass z. B. durch ein neuartiges Antiseptikum eine Infektionsresolution schneller erreicht wird als mit der Vergleichstherapie, sich jedoch beim vollständigen Wundverschluss letztlich ein negativer Effekt zeigt. Es ist anzumerken, dass Unterschiede in erst später erreichbaren Endpunkten in einer randomisierten Studie auch dann auf die initiale Studienbehandlung zurückgeführt werden können, wenn im Studienverlauf weitere Behandlungsoptionen eingesetzt wurden. Hierfür ist es wichtig, dass die Patientinnen und Patienten einer RCT in allen Behandlungsarmen auch in späteren Phasen der Wundheilung eine nach standardisierten einheitlichen Kriterien festgelegte Behandlung erhalten (siehe dazu auch Abschnitt 5.1.4.5).

5.1.4.7 Übertragbarkeit von Studienergebnissen zwischen Wundentitäten bzw. Interventionen

Grundsätzlich ist bei der Frage der Übertragbarkeit von Studienergebnissen einer Wundentität auf weitere Wundentitäten festzustellen, dass chronische Wunden oftmals als Folge verschiedener Grunderkrankungen mit distinkter Pathophysiologie (siehe Abschnitt 5.1.2) auftreten, die bei der Therapie der chronischen Wunde mitbehandelt werden müssen. Dabei beeinflusst nicht nur das Wundmanagement und / oder die zu prüfende Intervention den Heilungsverlauf, sondern auch das Vorliegen einer möglichen Grunderkrankung und der Erfolg der für die Grunderkrankung eingesetzten begleitenden Therapie [39]. Dies schränkt die

Möglichkeit der Übertragbarkeit von Studienergebnissen bereits unabhängig von der ggf. vorliegenden Datensituation erheblich ein. Beispielsweise weist Jull 2015 [40] darauf hin, dass bei chronischen Wunden wie Dekubitus und diabetischem Fußulcus das Management des zugrunde liegenden Gesundheitsproblems möglicherweise den Heilungsprozess mehr beeinflusst als die in diesem Review untersuchte Therapie mit Honig zur Behandlung chronischer Wunden. Von einer Übertragbarkeit von Studienergebnissen von einer Wundentität auf weitere kann nicht grundsätzlich ausgegangen werden.

In begründeten Fällen kann eine Übertragung von Studienergebnissen (z. B. von einer Wundentität auf eine andere; von einer Intervention auf eine andere) geprüft und ggf. vorgenommen werden.

Der methodische Ansatz zur Prüfung von Übertragbarkeit von Evidenz besteht darin, anhand der Evidenz zu einer teilweise abgewandelten Fragestellung (z. B. andere Intervention; andere Population) nachzuweisen, dass eine hinreichende Ähnlichkeit in den für Nutzen und Schaden relevanten Effekten vorliegt. Hierfür müssen bestimmte Mindestkriterien an die Aufbereitung der zur Verfügung stehenden Evidenz erfüllt sein. So müssen zu Beginn die Ausgangs- und Zielfragestellungen definiert werden. Im Anschluss muss eine systematische Informationsbeschaffung erfolgen, um die Vollständigkeit des Studienpools sowohl für die Ausgangs- wie auch die Zielfragestellung sicherzustellen. Übergreifend ist es in jedem Fall essenziell, dass die spezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten und der chronischen Wunden in den für die Übertragung relevanten Studienberichten und Publikationen (sowohl für die Ausgangs- wie auch die Zielfragestellung) umfassend aufbereitet werden [39].

Übertragung von Evidenz ist grundsätzlich mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher sollten in den Studien zur Beantwortung der Ausgangsfragestellung hinreichend große und konsistente Effekte über mehrere Endpunkte hinweg vorliegen.

5.2 Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss

Für den vorliegenden Bericht erfolgte auftragsgemäß eine Bewertung von Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [1]. In diesem Abschnitt wird zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss dargestellt. Anschließend erfolgt in Abschnitt 5.2.3.1 eine Definition von Surrogatendpunkten sowie deren Verwendung. In Abschnitt 5.2.3.2 wird auf Basis der Informationsbeschaffung die aktuelle Datenlage zur Validierung des partiellen Wundverschlusses als Surrogat beschrieben und methodisch eingeordnet. In Abschnitt 5.2.3.3 werden die allgemeinen methodischen Grundsätze für eine Surrogatvalidierung dargelegt. In Abschnitt 5.2.3.4 wird abschließend beispielhaft das konkrete Vorgehen zur Durchführung einer Surrogatvalidierungsstudie zum Endpunkt partieller Wundverschluss im Therapiegebiet chronische Wunden erläutert.

5.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

5.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach relevanten Surrogatvalidierungsstudien in den bibliografischen Datenbanken gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A.2. Die letzte Suche fand am 19.06.2024 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich in Abschnitt A.1.

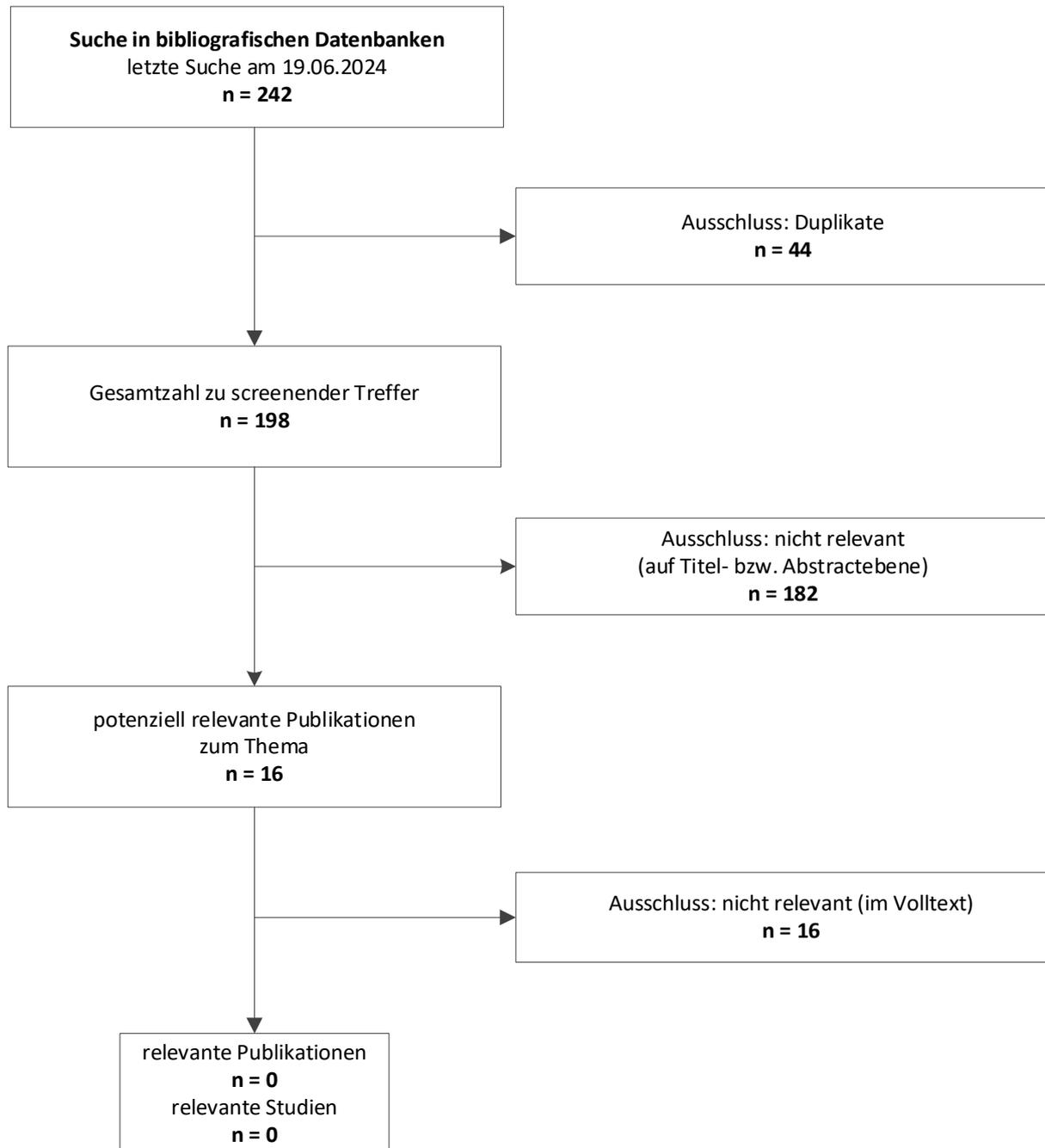


Abbildung 1: Ergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu Surrogatvalidierungen

5.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden die Websites von G-BA, IQWiG, FDA und EMA (siehe Abschnitt A.2.2) durchsucht.

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

5.2.2 Resultierender Studienpool

Durch die fokussierte Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert. Es liegen somit keine geeigneten Studien zur Surrogatvalidierung des Endpunkts partieller Wundverschluss unabhängig von dessen Definition für den Endpunkt vollständiger Wundverschluss vor.

5.2.3 Aktuelle Datenlage und mögliches Vorgehen zur Surrogatvalidierung des partiellen Wundverschlusses als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte

5.2.3.1 Definition und Verwendung eines Surrogatendpunkts

Allgemein ist ein Surrogatendpunkt ein Endpunkt, der anstatt eines eigentlich interessierenden, patientenrelevanten Endpunkts verwendet wird, um Aussagen früher und einfacher zu erhalten [113]. Hintergrund ist, dass die Messung des eigentlichen patientenrelevanten Endpunkts zu schwierig zu erheben ist oder der interessierende Endpunkt nur selten oder sehr spät auftritt. Der Surrogatendpunkt kann dann verwendet werden, um anhand des beobachteten Effekts auf den Surrogatendpunkt Aussagen über den Effekt auf den eigentlich interessierenden Endpunkt abzuleiten. Im Rapid Report A10-05 des IQWiG [114] sind methodischen Grundlagen für eine Surrogatvalidierung beschrieben. Allgemeine Hinweise für den Umgang mit Surrogaten sind z. B. der CONSORT – / Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials [SPIRIT] – Statement Erweiterung für Surrogate [115,116] und für die Validierung von Surrogatendpunkten mittels Metaanalyse einer Publikation von Xie 2019 [117] zu entnehmen.

5.2.3.2 Aktuelle Datenlage zur Validierung des partiellen Wundverschlusses als Surrogat

Die systematische Suche nach geeigneten Studien, die die Validität des Endpunkts partieller Wundverschluss als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte untersuchen, hat keine Studien ergeben, die den Anforderungen (siehe Abschnitt 5.2.2) an eine Surrogatvalidierungsstudie entsprachen. Bei den Studien, die im Volltext gesichtet wurden, war zwar in den meisten Fällen das Ziel, einen Zusammenhang zwischen dem partiellen Wundverschluss und dem vollständigen Wundverschluss zu analysieren, jedoch wurde bei den meisten gesichteten Studien (mit Ausnahme von Gwilym 2023 [118]) keine systematische Informationsbeschaffung durchgeführt. Eine adäquate Datenbasis für eine Surrogatvalidierung war somit nicht gewährleistet.

Beispielhaft wird nachfolgend auf die in der Suche identifizierte Publikation (Gwilym 2023 [118]) eingegangen. Diese Übersichtsarbeit erfüllt zwar nicht die methodischen Anforderungen an eine Surrogatvalidierungsstudie, war aber eine der wenigen Studien, die die Fragestellung einer Surrogatvalidierung für den partiellen Wundverschluss am ehesten abbildet. Es wird im Folgenden aufgezeigt, an welchen Stellen diese Übersichtsarbeit nicht den Erfordernissen entspricht.

Die Analyse Gwilym 2023 [118] hatte zum Ziel, alle verfügbaren Erkenntnisse zur Bewertung des Endpunkts partieller Wundverschluss als Prädiktor für den vollständigen Wundverschluss des diabetischen Fußes und des Ulcus cruris venosum zusammenzufassen und die Aussagekraft dieses Endpunkts zu bestimmen. Es wurden Studien eingeschlossen, die Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulcus oder Ulcus cruris venosum untersuchten. Die Art und das Design der zu berücksichtigenden Studien wurden nicht eingeschränkt. Der Studienpool enthält neben vergleichenden Kohortenstudien auch nicht vergleichende Kohortenstudien und nur 1 RCT.

Um einen geeigneten Studienpool zu erhalten, hätten ausschließlich RCTs berücksichtigt werden dürfen, in denen sowohl der partielle Wundverschluss als auch der vollständige Wundverschluss erhoben und die jeweiligen Behandlungseffekte berichtet wurden, da in der Regel nur aus RCTs hinreichend sicher kausale Therapieeffekte abgeleitet werden können und zudem für eine Surrogatvalidierungsstudie auch eine verzerrungsarme Schätzung der Größe der Therapieeffekte erforderlich ist. Auf Basis von lediglich 1 RCT wie in Gwilym 2023 [118], ist es nicht möglich, anhand adäquater korrelationsbasierter Verfahren die Validität zu überprüfen.

Im Anschluss wurde in Gwilym 2023 [118] verglichen, inwieweit die Ergebnisse für einen partiellen Wundverschluss mit den Ergebnissen für einen vollständigen Wundverschluss übereinstimmten (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert). Damit sollte geprüft werden, ob der partielle Wundverschluss einen guten Prädiktor für den vollständigen Wundverschluss darstellt. Diese Art der Analyse ermöglicht es jedoch nicht, die Korrelation von Behandlungseffekten zwischen Surrogatendpunkt und interessierenden Endpunkt zu bestimmen. Um den partiellen Wundverschluss als Surrogat für einen vollständigen Wundverschluss zu verwenden, muss eine ausreichend hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf den partiellen Wundverschluss und den Effekten dieser Intervention auf den vollständigen Wundverschluss vorliegen [1,114,119,120]. Das heißt, eine Veränderung des Effektes für den Endpunkt partieller Wundverschluss geht mit einer gleichgerichteten und quantitativ hinreichend ähnlichen Veränderung des Effektes für den Endpunkt vollständigen Wundverschlusses einher [1,114,119,120]. Es sollte nach einer Validierung möglich sein, für Studien, in denen nur der Effekt des partiellen Wundverschlusses berichtet wird, mithilfe der Ergebnisse aus der Surrogatvalidierung Aussagen über den (nicht untersuchten) Effekt des vollständigen Wundverschlusses zu treffen. Dies ist anhand der vorliegenden Analyse Gwilym 2023 nicht möglich.

Aufgrund der genannten Aspekte lässt sich auf Grundlage der Übersichtsarbeit Gwilym 2023 [118] keine Aussage über die Validität des partiellen Wundverschlusses als Surrogat für den vollständigen Wundverschluss treffen.

5.2.3.3 Allgemeine Möglichkeiten einer Surrogatvalidierung

Eine allgemeine Aussage, ob ein partieller Wundverschluss grundsätzlich ein geeignetes und valides Surrogat für einen anderen patientenrelevanten Endpunkt für Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden ist, lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse / Daten / Studien nicht treffen.

Grundsätzlich gilt, dass Surrogatendpunkte regelhaft nur dann in Betracht gezogen werden sollten, wenn diese auf einem vollständigen Studienpool mit geeigneten statistischen Verfahren validiert wurden [1]. Diese vorgenommene Validierung sollte detailliert beschrieben werden [117]. Darüber hinaus gibt es spezielle Situationen, in denen eine Validität auch ohne Validierungsstudie anerkannt werden kann.

Bewertung der Validität anhand einer Surrogatvalidierungsstudie

Für eine Bewertung mittels einer Surrogatvalidierungsstudie muss vorab festgelegt werden, ob eine spezifische Validierung, d. h. der Zusammenhang für eine spezifische Kombination von Indikation, Intervention und Endpunktdefinition, betrachtet werden soll oder eine übergreifende Validierung, d. h. über verschiedene Indikationen, Interventionen und / oder unterschiedliche Endpunktoperationalisierungen erfolgen soll. Weiterhin sollten die folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Im Falle einer spezifischen Validierung weisen alle berücksichtigten Studien die vorher festgelegten Indikations-, Interventions- und Endpunktdefinitionen auf.
- Im Falle einer übergreifenden Validierung ist der Zusammenhang zwischen Surrogatendpunkt und interessierendem Endpunkt konsistent für beliebige Teilmengen von Studien bzw. Einschränkungen auf bestimmte Indikations- oder Interventionsbereiche.

Nach dieser Konkretisierung muss eine entsprechende systematische Recherche nach RCTs mit diesen Kriterien durchgeführt werden. Es dürfen nur Studien von ausreichend hoher Qualität (im Sinne von RCTs) enthalten sein, die den Surrogatendpunkt und den interessierenden Endpunkt in der relevanten Population erhoben und berichtet haben. Der Studienpool muss vollständig sein. Das bedeutet bei einer spezifischen Validierung, dass alle Studien, die in dieser Population zur festgelegten Indikation mit den festgelegten Interventionen und den erhobenen Endpunkten durchgeführt worden sind, enthalten sein müssen. Bei einer übergreifenden Validierung sollten nach Möglichkeit Studien mit allen interessierenden Indikationen und Interventionen in der Population enthalten sein, die den Surrogatendpunkt und den interessierenden Endpunkt erhoben und berichtet haben. Die für die Validierung identifizierten Studien müssen vollständig berücksichtigt werden. Idealerweise berichten diese Studien auch die individuellen Patientendaten. Dies ermöglicht

sowohl die Korrelation innerhalb der Studien wie auch zwischen den Studien zu berücksichtigen [121].

Wurde der Studienpool mithilfe einer systematischen Recherche erstellt und ist davon auszugehen, dass er vollständig ist, erfolgt die Schätzung des Zusammenhangs mithilfe methodisch anerkannter Validierungsverfahren. Dabei muss der Zusammenhang gerade für eine übergreifende Validierung robust sein, d. h. auch im Rahmen von Sensitivitätsanalysen z. B. für Subgruppen konsistente Ergebnisse liefern.

Anerkannte Validierungsverfahren sind korrelationsbasierte Verfahren (vgl. Rapid Report A10-05 [114]) wie die Betrachtung der Korrelation zwischen den Effekten auf Studienebene sowie der Surrogate Threshold Effect (STE) [119,120]. Der STE kann berechnet werden, um zu prüfen, ob ein Effekt auf das Surrogat auf einen Effekt auf den interessierenden Endpunkt in einer neuen Studie schließen lässt. Er stellt dabei den unteren Grenzwert dar, oberhalb dessen ein Effekt auf das Surrogat komplett liegen muss, um auf einen Effekt auf den interessierenden Endpunkt schließen zu können. Dabei werden die Ergebnisse zum STE regelhaft den Ergebnissen zur Korrelation vorgezogen. Die Grenzwerte für die Korrelation sowie für die Einschätzung des STE und der Algorithmus zur Bestimmung der Validität und der Konsequenzen daraus orientieren sich an den Angaben aus dem Rapid Report zum Auftrag A10-05 [114].

Bewertung der Validität bei fehlender Surrogatvalidierungsstudie

Darüber hinaus gibt es spezielle Situationen, in denen eine Validität auch ohne eine oben beschriebene Surrogatvalidierungsstudie anerkannt werden kann. Dafür ist es erforderlich, dass der Zusammenhang zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt und dem Surrogatendpunkt biologisch / medizinisch eindeutig plausibel ist und eines der weiteren Kriterien erfüllt ist:

- 1) Der Eintritt des Surrogatendpunkts führt zu einem dramatisch reduzierten Risiko (Punktschätzer Faktor 1/10 oder kleiner) bezüglich des eigentlichen Endpunkts.
- 2) Der Eintritt des Surrogatendpunkts führt zu einem deutlich reduzierten Risiko (Punktschätzer Faktor 1/5 oder kleiner) bezüglich des eigentlichen Endpunkts. Außerdem erreicht das Risiko bezüglich des eigentlichen Endpunkts ein minimales Niveau, z. B. das einer nicht erkrankten Population.
- 3) Der Eintritt des Surrogatendpunkts bedeutet unmittelbar und zwangsläufig auch den Eintritt des eigentlichen Endpunkts.

Für die Fälle 1) und 2) müssen weitere Bedingungen erfüllt sein. So müssen statistisch signifikante Ergebnisse mindestens aus Kohortenstudien vorliegen, die sich auf Personen unter Therapie beziehen, Daten zum natürlichen Verlauf sind nicht ausreichend. Eine enge

Spezifität von Intervention und Indikation wird nicht gefordert. Zusätzlich muss die Nachbeobachtungszeit ausreichend lang sein, um das Risiko für Eintreten des eigentlichen Endpunkts richtig zu erfassen. Zudem muss die Datengrundlage mindestens anhand einer fokussierten Recherche gewonnen worden sein.

Ein Beispiel für den Fall 2 ist der Surrogatendpunkt Sustained Viral Response (SVR) für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (HCC) in der Indikation Hepatitis C (therapienaiv oder therapieerfahren, ohne Zirrhose für diverse Genotypen). Das Risiko für das Auftreten von HCC unter SVR ist deutlich geringer als ohne SVR, das Relative Risiko (RR) liegt bei 0,21. Zusätzlich ist das Risiko für HCC unter SVR vergleichbar mit dem Risiko für HCC der nicht erkrankten Population [122].

Beispiele für den Fall 3 sind der Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen für den patientenrelevanten Endpunkt Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS-)definierte Erkrankung / Tod bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelten humanen Immundefizienzvirus (HIV)-Infektionen mit Virustyp 1 sowie der Surrogatendpunkt schwere Azidose für den patientenrelevanten Endpunkt unmittelbar eintretende schwere Beeinträchtigungen bei Herzfehlern bei Neugeborenen [123].

5.2.3.4 Konkretes Vorgehen zur Validierung des partiellen Wundverschlusses als Surrogat

Im Folgenden wird beispielhaft die konkrete Planung einer übergreifenden Surrogatvalidierung des Endpunkts partieller Wundverschluss für den Endpunkt vollständiger Wundverschluss beschrieben. Diese ist analog auch für andere, inhaltlich sinnvolle, patientenrelevante Endpunkte durchführbar. Ein solches Forschungsvorhaben sollte möglichst detailliert in einem Protokoll festgehalten und vor der Durchführung veröffentlicht werden [117]. Es sind Festlegungen für die Fragestellung wie z. B. die betrachtete Population und den zu validierenden Surrogatendpunkt sowie den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt und für die Methodik der Recherche und der Analyse zu treffen. Aufgrund des sehr breiten Ansatzes einer übergreifenden Validierung sind im Vorfeld weitere Überlegungen bezüglich spezifischer Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen z. B. zu verschiedenen Entitäten, Indikationen oder Interventionen zu machen.

Einschlusskriterien für eine Surrogatvalidierung zum partiellen Wundverschluss

Zunächst werden die Ein- und Ausschlusskriterien unter Berücksichtigung der in Abschnitt 5.2.3.3 beschriebenen Grundsätze für die Informationsbeschaffung festgelegt.

Indikation

Patientinnen und Patienten mit chronischer Wunde.

Intervention – Vergleich

Keine Einschränkung für Intervention oder Vergleich.

Endpunkte

- Surrogatendpunkt: prozentuale Reduktion der Wundfläche:

Für den Surrogatendpunkt sollte präspezifiziert sein, wie mit unterschiedlichen prozentualen Reduktionen der Wundfläche verfahren wird. So wäre beispielsweise eine Einstufung in Kategorien möglich, wie beispielsweise < 20 %, 20 % bis 40 %, 40 % bis 60 %, 60 % bis 80 %, > 80 %.
- Interessierender Endpunkt: vollständiger Wundverschluss
- Studiendauer:

Die Mindeststudiendauer ergibt sich aufgrund des Erreichens des Endpunkts vollständiger Wundverschluss mit 6 Monaten (siehe Abschnitt 5.1.4). Je nach interessierendem, patientenrelevantem Endpunkt kann aber eine andere Studiendauer adäquat sein (siehe Abschnitt 5.1.4).

Studientyp

RCT

Informationsbeschaffung

Um die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, ist eine systematische Informationsbeschaffung unter Verwendung adäquater Suchstrategien notwendig. Die Vollständigkeit des Studienpools ist insbesondere im Bereich von Medizinprodukten herausfordernd, da keine grundsätzliche Registrierungspflicht für solche Studien besteht. Daher sind grundsätzlich Herstelleranfragen sinnvoll, um eine Vollständigkeit des Studienpools zu erreichen.

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
- Studienregister
- Herstelleranfragen
 - Hersteller von für die Surrogatvalidierung relevanten Interventionen werden über eine orientierende Recherche identifiziert. Diese werden unter Angabe der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien aufgefordert, von ihnen durchgeführte relevante Studien für die vorliegende Fragestellung zu identifizieren und die entsprechenden Studiendaten in Form von Studienberichten vorzulegen. Dies gilt insbesondere auch für bislang unveröffentlichte Studien. Die zusätzliche Vorlage von patientenindividuellen Daten ist wünschenswert.

Statistische Analyse

Sind die Bedingungen für den Studienpool erfüllt, erfolgt die Schätzung des Zusammenhangs mithilfe methodisch anerkannter Validierungsverfahren. Anerkannte Validierungsverfahren sind korrelationsbasierte Verfahren (vgl. Rapid Report A10-05 [114]) wie die Betrachtung der Korrelation zwischen den Effekten auf Studienebene sowie der Surrogate Threshold Effect (STE) [119,120]. Die Grenzwerte für die Korrelation sowie für die Einschätzung des STE und der Algorithmus zur Bestimmung der Validität und der Konsequenzen daraus sollten sich an den Angaben aus dem Rapid Report zum Auftrag A10-05 [114] orientieren.

Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen

Im Bereich der chronischen Wunden ist davon auszugehen, dass eine Übertragbarkeit der Validität eines Surrogates auf einen Großteil der Wunden nicht oder nur eingeschränkt möglich ist (siehe Abschnitt 5.1.2). Für die übergreifende Validierung des partiellen Wundverschlusses als Surrogat für andere patientenrelevanten Endpunkte ist es daher sinnvoll, im Vorfeld bestimmte Subgruppen wie z. B. Wundentitäten, kategorieller Grad des partiellen Wundverschlusses, Größe der Wunde, Begleiterkrankungen etc. festzulegen, für die die Validität geprüft werden soll. Auftretende Heterogenität bei den Effekten soll so adäquat erklärt und berücksichtigt werden. Im Falle ungeklärter Heterogenität können weitere Einteilungen des Studienpools im Sinne von Sensitivitätsanalysen vorgenommen werden, sofern dies bei der Größe des Studienpools sinnvoll möglich ist. Grundsätzlich sollte der Zusammenhang für beliebige Teilmengen von Studien bzw. bei Einschränkung auf bestimmte Indikations- oder Interventionsbereiche konsistent sein. Dies dient dazu, die Robustheit des Zusammenhangs zu prüfen. Es können dazu weitere Verfahren wie z. B. Kreuz-, Bootstrap- oder Leave-one-out-Validierungen [117] genutzt werden mit denen geprüft wird, wie sich der Ein- oder Ausschluss von Studien auf das Ergebnis der Validierung auswirkt.

Ableitung von Aussagen über das Surrogat partieller Wundverschluss

Auf Basis der hier beschriebenen beispielhaften Surrogatvalidierung können nach Abschluss der Analysen Aussagen zur Validität des partiellen Wundverschlusses als Surrogat für den vollständigen Wundverschluss getroffen werden. Wie oben beschrieben, sollte neben der Prüfung auf Validität im Gesamtpool bei einer übergreifenden Surrogatvalidierung geprüft werden, ob und für welche präspezifizierten Subgruppen oder Teilmengen die Validität des Surrogates gezeigt werden konnte. Gegebenenfalls ergeben sich aus der Prüfung des Gesamtpools noch weitere Subgruppen, die auch betrachtet werden sollten. Aus den Ergebnissen für einzelne Subgruppen oder Teilmengen kann sich potenziell ergeben, dass das Surrogat nicht für alle Subgruppen oder Teilmengen gleichermaßen valide ist.

6 Diskussion

Auf der Grundlage von Krankenkassendaten wurde ermittelt, dass in Deutschland ca. 800 000 Menschen von einer chronischen Wunde betroffen sind [34,42]. Die betroffenen Patientinnen und Patienten leben mit erheblichen und langfristigen Einschränkungen. Die Behandlung chronischer Wunden ist komplex und es stehen zahlreiche Therapieoptionen zur Verfügung. Aussagekräftige klinische Studien und darauf aufbauende evidenzbasierte Therapieempfehlungen fehlen jedoch größtenteils. Weite Felder dieses Therapiegebiets sind unerforscht.

Das Fehlen hochwertiger Evidenz erschwert rationale Therapie- und Erstattungsentscheidungen bzw. macht diese sogar unmöglich. Eine Verbesserung der Evidenzgrundlage ist daher für die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden unerlässlich [124]. Insgesamt zeigt sich, dass sich die grundlegenden Anforderungen an klinische Studien zu Wundprodukten kaum von Anforderungen an klinische Studien zu anderen medizinischen Interventionen unterscheiden – gleiches gilt für die Rahmenbedingungen. Daher sind etwaige Forderungen nach deutlich anderen (zumeist geringeren) Evidenzanforderungen für Wundprodukte medizinisch-wissenschaftlich unbegründet und nicht im Interesse einer guten Patientenversorgung.

Durch die vorliegende wissenschaftliche Ausarbeitung wurden zentrale Aspekte bei der Studiendurchführung im Therapiegebiet Wundbehandlung identifiziert, die Ansatzpunkte für die verbesserte Durchführung und Berichterstattung valider und aussagekräftiger Studien in der Zukunft bieten.

Regulatorische Anforderungen an Produkte zur Wundbehandlung

Produkte zur Wundversorgung unterliegen zumeist dem Medizinproduktegesetz, und so müssen Hersteller lediglich die technische Sicherheit im Rahmen einer CE-Kennzeichnung nachweisen und die klinische Leistungsfähigkeit und die Annehmbarkeit des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ihrer Produkte belegen [125]. Sofern die Verbandmittel der Definition der Arzneimittel-Richtlinie entsprechen, können diese den Betroffenen zulasten der GKV verordnet werden.

Ein Nutznachweis anhand hochwertiger Evidenz ist derzeit nur für Medizinprodukte, die einer hohen Risikoklasse angehören, erforderlich. Dies spiegelt sich in der zur Verfügung stehenden Evidenzgrundlage im Therapiegebiet chronischer Wunden wider, die nicht zu Medizinprodukten mit hoher Risikoklasse zählen. So gibt die S3-Leitlinie Lokalthherapie schwerheilender und / oder chronischer Wunden aufgrund von paVK, Diabetes mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz [17] insgesamt 53 Empfehlungen zur Diagnose und Therapie chronischer Wunden, von denen aber lediglich 14 Empfehlungen auf Evidenz basieren (definiert als auf Studienergebnissen beruhend). 39 Empfehlungen beruhen ausschließlich auf

Expertinnen- / Expertenmeinungen (konsensbasiert). Hier herrscht entsprechender Handlungsbedarf, die Evidenzgrundlage für rationale Therapieentscheidungen im Sinne der Patientinnen und Patienten zu verbessern.

Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, dass zumindest für Verbandmittel, die durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Eigenschaften aktiv Einfluss auf physiologische und pathophysiologische Prozesse der Wundheilung nehmen, eine neue gesetzliche Regelung geschaffen wurde, die einen Nutznachweis für ebendiese Produkte einfordert. Diese als sPzW bezeichneten Produkte können zukünftig nur mit einem Nutznachweis in die Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie [126] aufgenommen und damit verordnungsfähig werden. Dies stellt einen wichtigen Anreiz zu einer verbesserten Evidenzgenerierung im Therapiegebiet chronische Wunden dar und ist daher grundsätzlich zu begrüßen [19]. Hervorzuheben ist hierbei auch, dass der G-BA den Herstellern Beratungsmöglichkeiten eröffnet, um sowohl die Studienplanung als auch die Studiauswertung zu unterstützen. Durch diese zentrale Beratungsmöglichkeit ist davon auszugehen, dass zukünftig eine bessere Evidenzgrundlage bei diesen Produkten entsteht und so eine evidenzbasierte Versorgung möglich wird.

Studienplanung und -durchführung verbessern

In Übersichtsarbeiten zu verschiedenen Interventionen im Therapiegebiet chronische Wunden werden erhebliche methodische Mängel der identifizierten Studien in Bezug auf Studienplanung, -durchführung und -auswertung beschrieben [5,9,46,50,58,59]. Dies betrifft u. a. die Festlegung adäquater Fragestellungen, die Definition und Erhebung relevanter Endpunkte, nachvollziehbare Fallzahlplanungen sowie die Verblindung. Studien mit solchen grundsätzlichen Mängeln sind forschungsökonomisch nicht sinnvoll und liefern letztendlich keine relevanten Erkenntnisse für die Versorgung von Patientinnen und Patienten.

Im Bereich der Zulassung von Arzneimitteln wurden in den letzten Jahrzehnten im Rahmen der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (ICH) eine Vielzahl von einheitlichen, empfehlenden Richtlinien (ICH-Guidelines) u. a. zu den Themen Qualität und Sicherheit sowie präklinische / klinische Anforderungen erarbeitet und umgesetzt. Diese Richtlinien können als Orientierung dienen und auch für die Prüfung von Produkten zur Wundversorgung genutzt werden. Es wäre wünschenswert, solche Standards auch für die Entwicklung von Produkten zur Wundbehandlung festzulegen und umzusetzen.

Veröffentlichung klinischer Studien

Neben der fehlenden Planung und Durchführung von hochwertigen RCTs im Therapiegebiet chronische Wunden werden die Ergebnisse der durchgeführten Studien häufig gar nicht bzw. oft nicht vollständig veröffentlicht [36,37]. Dies hängt auch damit zusammen, dass keine

Registrierungspflicht für Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung bzw. für Studien zu Medizinprodukten insgesamt besteht – es resultiert potenziell ein Publikationsbias. Das ist zum einen problematisch, da den Patientinnen und Patienten sowie den Behandlerinnen und Behandlern potenziell relevante Ergebnisse für die Therapieentscheidung nicht zur Verfügung stehen. Zum anderen werden die bestehenden limitierten Ressourcen potenziell für die Beantwortung von Fragestellungen im Rahmen von klinischen Studien verwendet, obwohl diese Ergebnisse bereits existieren, aber nicht veröffentlicht wurden. Darüber hinaus werden sekundäre Forschungsvorhaben (z. B. Surrogatvalidierungen, systematische Übersichtsarbeiten) erschwert bzw. sogar unmöglich. Beispielsweise wurden für eine systematische Übersicht zu Wundaufgaben und topischen Mitteln beim arteriellen Ulcus [5] 32 Studien ausgeschlossen, weil in diesen keine Ergebnisse getrennt nach Entität berichtet wurden. Die Autorinnen und Autoren weisen darauf hin, dass ein großer Teil dieser Studien in die Analysen hätte einbezogen werden können, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorgelegen hätten.

Für klinische Studien zu Medizinprodukten sollten daher – wie für Arzneimittel in der EU seit dem Jahr 2012 – verbindlich eine prospektive Registrierung in einem geeigneten Studienregister (z. B. auf clinicaltrials.gov) und ein öffentlicher Zugang zu den Studiendaten (Studienprotokoll; Studienergebnisse) über Ergebnisdatenbanken eingeführt werden. Zusätzlich sollte eine Veröffentlichungspflicht bestehen, um Studiendaten zeitnah öffentlich zugänglich zu machen.

Patientenberichtete Endpunkte und Nebenwirkungen werden in der Studienplanung nicht ausreichend berücksichtigt

In Studien im Therapiegebiet chronischer Wunden werden viele Endpunkte erhoben, die nicht (eindeutig) patientenrelevant sind. So wird vielfach der partielle Wundverschluss erhoben und als Surrogat für einen vollständigen Wundverschluss beschrieben, ohne auf entsprechende Analysen zum Nachweis der Validität des Surrogatendpunkts verweisen zu können. Auch auf Basis einer systematischen Suche wurde keine entsprechende Surrogatvalidierungsstudie identifiziert. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde mit Lammert 2024 [127] eine weitere Publikation zur Untersuchung der Surrogateigenschaft des partiellen Wundverschluss vorgelegt. Diese Arbeit entspricht analog zu der im vorliegenden Rapid Report beschriebenen Arbeit von Gwilym 2023 [118] nicht den nötigen Anforderungen an eine Surrogatvalidierung. Gründe hierfür sind u. a. das Fehlen von geeigneten, hochwertigen RCTs, der Einschluss von Beobachtungsstudien, die rein qualitative Zusammenfassung von Studienergebnissen und die fehlende Darstellung von Korrelationen.

Die vollständige Wundheilung stellt zumeist das primäre Therapieziel der Wundbehandlung dar und Produkte, die dies in definierten Therapiesituationen erreichen, sollten entsprechend höher vergütet werden, als Produkte für die ein solcher Therapieeffekt nicht belegt ist. Dies

bedeutet im Umkehrschluss jedoch nicht, dass Therapieeffekte ausschließlich auf Basis einer vollständigen Wundheilung abgeleitet werden können. Durch eine Kopplung der Effekte des partiellen Wundverschlusses an einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt, wie die soziale Teilhabe, kann in gewissen Therapiesituationen eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation nachgewiesen werden.

Hierfür ist es allerdings notwendig, dass patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität, zu Aktivitäten des täglichen Lebens, zur sozialen Teilhabe oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Interventionsstudien zur Wundbehandlung auch erhoben werden, was aktuell nur selten der Fall ist [128]. Die Notwendigkeit ergibt sich insbesondere auch daraus, dass die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden aufgrund von Wundschmerzen und den sich daraus ergebenden Mobilitätseinschränkungen, Schlafstörungen, der erschwerten Körperhygiene oder der verminderten Nahrungsaufnahme potenziell deutlich reduziert ist [18]. Darüber hinaus können bei den Patientinnen und Patienten Ängste, Frustrationen sowie eine Verminderung der sozialen Kontakte bis hin zur sozialen Isolation entstehen [41]. Die Relevanz dieser Faktoren wurden auch in den Betroffenengesprächen im Rahmen der Berichterstellung deutlich. Die Verbesserung von Symptomatik, sozialer Teilhabe und gesundheitsbezogener Lebensqualität stellt daher ein zentrales Therapieziel in der Behandlung von chronischen Wunden dar und sollte zentraler Bestandteil von klinischen Studien sein – Nutznachweise auf Basis dieser Endpunkte sind grundsätzlich möglich. Hierfür stehen bereits vereinzelt validierte Instrumente zur Verfügung. Ähnlich verhält es sich bei Endpunkten zu Nebenwirkungen. Auch diese werden oft nicht systematisch erhoben, wodurch keine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden der untersuchten Therapien möglich ist. Auch hierfür existieren bereits etablierte Codierungssysteme und standardisierte Auswertungen, die ebenfalls in Studien zur Wundbehandlung eingesetzt werden können. Durch einen international konsentierten Standardsatz von Endpunkten (Core Outcome Set) könnte man modular sowohl wundtyp-übergreifend als auch wundtyp-spezifisch die Datenerhebung vereinheitlichen. Dies würde die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen und auch die Erstellung von Metaanalysen verbessern. Bislang existiert ein solcher Core Outcome Set nicht.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass chronische Wunden ein relevantes Gesundheitsproblem in Deutschland darstellen. Weite Teile dieses Therapiegebiets sind unerforscht und somit besteht hier ein erheblicher Forschungsbedarf. Der zukünftig geforderte Nutznachweis für sPzW stellt eine Chance dar, die evidenzbasierte Versorgung von Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden zu verbessern.

7 Fazit

Der vorliegende Bericht gibt Empfehlungen zur Planung und Durchführung von versorgungsrelevanten Studien im Therapiegebiet chronische Wunden. Entscheidende Punkte sind die Festlegung eines Behandlungsprotokolls zur Prüf- als auch zur Vergleichsintervention und zu etwaigen Begleitbehandlungen sowie die Festlegung einer angemessenen Beobachtungsdauer. Auch bei der Untersuchung von Interventionen mit kurzfristigen Therapiezielen sollte eine ausreichend lange Beobachtungsdauer geplant werden, um hinreichend sicher negative Auswirkungen auf das übergeordnete Therapieziel der vollständigen Wundheilung bzw. der deutlichen Verbesserung der Lebenssituation beizutragen.

Es sollten sowohl Patientinnen und Patienten, Studienpersonal und Personen zur Endpunkterhebung verblindet werden. Die obligatorische Teilnehmerinformation und -aufklärung über den potenziellen Nutzen oder Schaden der in der Studie eingesetzten Behandlungsoptionen sollte neutral durchgeführt werden. Einen hohen Stellenwert hat neben dem Endpunkt des vollständigen Wundverschlusses insbesondere die Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Morbidität, zu Aktivitäten des täglichen Lebens, zur sozialen Teilhabe, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Die konsequente Umsetzung dieser Empfehlungen wird die Evidenzlage zur Behandlung chronischer Wunden und damit auch die Versorgung der Patientinnen und Patienten deutlich verbessern.

Der vollständige Wundverschluss stellt zumeist das primäre Therapieziel dar, allerdings kann in manchen Situationen auch ein partieller Wundverschluss eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation für die Patientinnen und Patienten bedeuten. Allein auf Basis eines Vorteils bei der Verkleinerung einer Wundfläche lässt sich allerdings in der Regel kein Nutzen begründen. Es ist zum Beispiel ohne Kenntnis und Bewertung der spezifischen Wundeigenschaft unklar, was eine 50-prozentige Verkleinerung einer Wundfläche für Patientinnen und Patienten bedeutet und ob diese Veränderung als spürbare Verbesserung der jeweiligen Lebenssituation wahrgenommen wird. Für die Ableitung eines Nutzens muss daher hinreichend sicher sein, dass sich ein partieller Wundverschluss unmittelbar auf patientenrelevante Aspekte auswirkt. Hierbei sind insbesondere die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Aktivitäten des täglichen Lebens, von Schmerzen sowie eine spürbare Veränderung einer über die Größe hinausgehenden belastenden Wundeigenschaft (z. B. Ulzerationen) zu nennen. Dafür kann das Erreichen des partiellen Wundverschlusses in klinischen Studien an das im zeitlichen Zusammenhang stehende Erreichen von mindestens 1 unmittelbar patientenrelevanten Ereignis gekoppelt werden.

Geeignete Studien, die die Validität des Endpunkts partieller Wundverschluss als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte untersuchen, und den Anforderungen an eine

Surrogatvalidierungsstudie entsprechen, liegen bislang nicht vor. Im vorliegenden Rapid Report wird daher ein Vorschlag für die Planung einer Surrogatvalidierungsstudie unterbreitet.

8 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
2. AWMF. S1-Leitlinie Pyoderma gangrenosum [online]. 2020 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-091l_S1_Pyoderma-gangrenosum_2020-10_1.pdf.
3. AWMF. Lokalthherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz; Evidenzbericht [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/091-001e_S3_Lokalthherapie-schwerheilender-chronischer-Wunden_2023-11.pdf.
4. Beier JP, Koppert W, Hümmer P, Horch EE. Die chirurgische Wundversorgung beim Kind. CHAZ 2007; 8(9): 389-398.
5. Broderick C, Pagnamenta F, Forster R. Dressings and topical agents for arterial leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2020; 1(1): Cd001836. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001836.pub4>.
6. Brolmann FE, Eskes AM, Sumpio BE et al. Fundamentals of randomized clinical trials in wound care: reporting standards. Wound Repair Regen 2013; 21(5): 641-647. <https://doi.org/10.1111/wrr.12087>.
7. Buchberger B, Follmann M, Freyer D et al. Bedeutung von Wachstumsfaktoren für die Behandlung von chronischen Wunden am Beispiel des diabetischen Fußulcus [online]. 2009 [Zugriff: 30.09.2024]. URL: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta262_bericht_de.pdf.
8. Bull RH, Clements D, Collarte AJ, Harding KG. A Novel Randomized Trial Protocol for Evaluating Wound Healing Interventions. Adv Wound Care 2023; 12(12): 671-679. <https://doi.org/10.1089/wound.2023.0058>.
9. CADTH. Antimicrobial or Antiseptic Cleansers for Wounds [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2024]. URL: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/htis/2023/RC1488%20Wound%20Cleansers.pdf>.
10. Carter MJ, DaVanzo J, Haught R et al. Chronic wound prevalence and the associated cost of treatment in Medicare beneficiaries: changes between 2014 and 2019. J Med Econ 2023; 26(1): 894-901. <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2232256>.

11. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/065-003I_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-periphere-arterielle-Verschlusskrankheit_2024-09_1.pdf.
12. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie. S1 Leitlinie Wunden und Wundbehandlung im Kindesalter [online]. 2021 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/006-129I_S1_Wunden_Wundbehandlung_2021-08.pdf.
13. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. Exulzierende Wunden; Leitlinien der DGP Sektion Pflege [online]. 2020 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/Leitlinie_exulzierende_Wunden_2020.pdf.
14. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung [online]. 2020 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/128-0010I_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf.
15. Deutschen Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie. Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/diagnostik-und-therapie-des-ulcus-cruris-venosum>.
16. Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin. Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen [online]. 2021 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/044-001I_S2k_Behandlung-thermischer-Verletzungen-des-Erwachsenen_2021-07.pdf.
17. Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung. Lokalthherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes Mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz; S3-Leitlinie 091-001, [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/091-001I_S3_Lokalthherapie-schwerheilender-chronischer-Wunden_2023-11.pdf.
18. Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege. Expertenstandard Pflege von Menschen mit chronischen Wunden. Osnabrück: Hochschule Osnabrück; 2015.
19. Diener H, Eberlein T, Munter KC et al. Konzeption einer klinischen Studie zum Nachweis des therapeutischen Nutzens eines sonstigen Produktes zur Wundbehandlung. MMW Fortschr Med 2024; 166(Suppl 5): 17-26. <https://doi.org/10.1007/s15006-024-4090-1>.

20. Dissemond J, Gerber V, Lobmann R et al. Therapeutischer Index für Lokale Infektionen; TILI-Score Version 2.0. Wund-Management 2021; 15(03): 123-126.
21. Dissemond J, Kröger K, Initiative Chronische Wunden. Chronische Wunden; Diagnostik, Therapie, Versorgung. München: Elsevier; 2024.
22. Driver VR, Gould LJ, Dotson P et al. Evidence supporting wound care end points relevant to clinical practice and patients' lives. Part 2. Literature survey. Wound Repair Regen 2019; 27(1): 80-89. <https://doi.org/10.1111/wrr.12676>.
23. Driver VR, Gould LJ, Dotson P et al. Identification and content validation of wound therapy clinical endpoints relevant to clinical practice and patient values for FDA approval. Part 1. Survey of the wound care community. Wound Repair Regen 2017; 25(3): 454-465. <https://doi.org/10.1111/wrr.12533>.
24. DynaMed. Diabetic Foot Ulcer [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.dynamed.com/condition/diabetic-foot-ulcer#GUID-5FBDACD7-0960-4147-882E-BE1C6E378496>.
25. European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel, Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries; Clinical Practice Guideline; The International Guideline 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 29.05.2024]. URL: <https://internationalguideline.com/s/CPG2019edition-digital-Nov2023version.pdf>.
26. Food and Drug Administration. Guidance Document Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds; Developing Products for Treatment [online]. 2006 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/chronic-cutaneous-ulcer-and-burn-wounds-developing-products-treatment>.
27. Food and Drug Administration. Guidance Document Diabetic Foot Infections; Developing Drugs for Treatment [online]. 2024 [Zugriff: 29.08.2024]. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diabetic-foot-infections-developing-drugs-treatment>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Birkenrindenextrakt (Wundbehandlung bei Epidermolysis bullosa (ab 6 Monaten)) [online]. 2023 [Zugriff: 29.08.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/876/>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Erprobungs-Richtlinie; Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden [online]. 2023 [Zugriff: 29.08.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5889/>.

30. Gesellschaft für Paraplegie. S1-Leitlinie Querschnittspezifische Dekubitusbehandlung und -prävention [online]. 2017 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/179-008>.
31. Gethin G, Vellinga A, McIntosh C et al. Systematic review of topical interventions for the management of odour in patients with chronic or malignant fungating wounds. J Tissue Viability 2023; 32(1): 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2022.10.007>.
32. Gottrup F, Apelqvist J, Price P, European Wound Management Association Patient Outcome Group. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds; recommendations to improve the quality of evidence in wound management. J Wound Care 2010; 19(6): 237-268. <https://doi.org/10.12968/jowc.2010.19.6.48471>.
33. Herrod PJ, Doleman B, Hardy EJ et al. Dressings and topical agents for the management of open wounds after surgical treatment for sacrococcygeal pilonidal sinus. Cochrane Database Syst Rev 2022; 5(5): Cd013439. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013439.pub2>.
34. Heyer K, Herberger K, Protz K et al. Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. Wound Repair Regen 2016; 24(2): 434-442. <https://doi.org/10.1111/wrr.12387>.
35. Hu Z, Wang S, Yang H et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in the treatment of venous ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int Wound J 2024; 21(2): e14736. <https://doi.org/10.1111/iwj.14736>.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter sekundärer Wundheilung; Abschlussbericht [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/n17-01a_abschlussbericht_vakuumversiegelungstherapie-von-wunden-mit-intendierter-sekundaerer-wundheilung_v1-1.pdf.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vakuumversiegelungstherapie von Wunden mit intendierter primärer Wundheilung; Abschlussbericht [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/n17-01b_vakuumversiegelungstherapie-von-wunden-primare-wundheilung_abschlussbericht_v1-0.pdf.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kaltplasma zur Wundbehandlung; Potenzialbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/e21-03_kaltplasma-zur-wundbehandlung_potenzialbewertung_v1-0.pdf.

39. Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(9): 781-788. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30012-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30012-2).
40. Jull AB, Cullum N, Dumville JC et al. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005083.pub4>.
41. Klein TM, Andrees V, Kirsten N et al. Social participation of people with chronic wounds; A systematic review. *Int Wound J* 2021; 18(3): 287-311. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/iwj.13533>.
42. Köster I, Schubert I. Epidemiologie und Versorgung von Patienten mit chronischen Wunden; Eine Analyse auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen [online]. 2015 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.bvmed.de/download/pmv-zusammenfassung-der-ergebnisse>.
43. Li S, Xing F, Yan T et al. The Efficiency and Safety of Platelet-Rich Plasma Dressing in the Treatment of Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pers Med* 2023; 13(3). <https://doi.org/10.3390/jpm13030430>.
44. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1(1520-7560 (Electronic)): e3280. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3280>.
45. Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10(10): CD010318. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010318.pub3>.
46. Luo Y, Li L, Zhao P et al. Effectiveness of silver dressings in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Wound Care* 2022; 31(11): 979-986. <https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.11.979>.
47. National Institute for Health Care Excellence. The Debrisoft monofilament debridement pad for use in acute or chronic wounds [online]. 2014 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg17>.
48. National Institute for Health Care Excellence. Oxyzyme and Iodozyme 2-layer hydrogel wound dressings with iodine for treating chronic wounds [online]. 2014 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/advice/mib11>.
49. Norman G, Shi C, Goh EL et al. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 4(4): Cd009261. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009261.pub7>.

50. Norman G, Westby MJ, Rithalia AD et al. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6): Cd012583. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012583.pub2>.
51. Nussbaum SR, Carter MJ, Fife CE et al. An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds. *Value Health* 2018; 21(1): 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.07.007>.
52. Ontario Health. Skin substitutes for adults with diabetic foot ulcers and venous leg ulcers [online]. 2021 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/hta-skin-substitutes-for-adults-with-diabetic-foot-ulcers-and-venous-leg-ulcers.pdf>.
53. Pomponio G, Tedesco S, Peghetti A et al. Improving the quality of clinical research on chronic wound infection treatment: expert-based recommendations. *J Wound Care* 2019; 28(Sup1): S26-S31. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.Sup1.S26>.
54. Price P, Gottrup F, Abel M. Ewma Study Recommendations: For Clinical Investigations in Leg Ulcers and Wound Care. *J Wound Care* 2014; 23 Suppl 5: S1-S36. <https://doi.org/10.12968/jowc.2014.23.Sup5c.S1>.
55. Raeder K, Jachan DE, Muller-Werdan U, Lahmann NA. Prevalence and risk factors of chronic wounds in nursing homes in Germany; A Cross-Sectional Study. *Int Wound J* 2020; 17(5): 1128-1134. <https://doi.org/10.1111/iwj.13486>.
56. Raeder K, Strube-Lahmann S, Muller-Werdan U et al. Prävalenz und Einflussfaktoren von chronischen Wunden bei Klienten von ambulanten Pflegediensten in Deutschland. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2019; 140: 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2019.01.001>.
57. Reinboldt-Jockenhöfer F, Babadagi Z, Hoppe HD et al. Association of wound genesis on varying aspects of health-related quality of life in patients with different types of chronic wounds: Results of a cross-sectional multicentre study. *Int Wound J* 2021; 18(4): 432-439. <https://doi.org/10.1111/iwj.13543>.
58. Ribeiro CT, Dias FA, Fregonezi GA. Hydrogel dressings for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 8(8): Cd010738. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010738.pub2>.
59. Roehrs H, Stocco JGD, Pott F et al. Dressings and topical agents containing hyaluronic acid for chronic wound healing. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; (7): CD012215. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012215.pub2>.
60. Schulz KF, Grimes DA. Reihe Epidemiologie 8; Verblindung in randomisierten Studien; Wie man verdeckt, wer was erhalten hat. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2007; 101(9): 630-637. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.zgesun.2007.09.024>.

61. Shi C, Dumville JC, Cullum N et al. Compression bandages or stockings versus no compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; (7): CD013397. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013397.pub2>.
62. Shi JY, Gao Y, Tian JH et al. Negative pressure wound therapy for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; (5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011334.pub3>.
63. Snyder D, Sullivan N, Margolis D, Schoelles K. Skin Substitutes for Treating Chronic Wounds; Technology Assessment Program; Technical Brief; Project ID: WNNT0818 [online]. 2020 [Zugriff: 29.05.2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554220/>.
64. Sonnad SS, Goldsack JC, Mohr P, Tunis S. Methodological recommendations for comparative research on the treatment of chronic wounds. *J Wound Care* 2013; 22(9): 470-480. <https://doi.org/10.12968/jowc.2013.22.9.470>.
65. Stürmer EK, Dissemmond J. Evidenz in der lokalen Therapie chronischer Wunden; Was ist gesichert? *Phlebologie* 2022; 51(02): 79-87. <https://doi.org/10.1055/a-1755-4959>.
66. Veličković VM, Macmillan T, Lones E et al. Systematic review and quality assessment of clinical and economic evidence for superabsorbent wound dressings in a population with chronic ulcers. *Int Wound J* 2024; 21(3): e14750. <https://doi.org/10.1111/iwj.14750>.
67. Vollenweider D, Ebnetter I, Mayer D et al. Dealing with heterogeneous populations in randomized wound trials: challenges and potential solutions. *Wound Repair Regen* 2012; 20(4): 466-472. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2012.00806.x>.
68. Zhao H, Wu Y, Xie Y et al. Hydrogel dressings for diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26(6): 2305-2317. <https://doi.org/10.1111/dom.15544>.
69. Amboss. Akute Wunden und Wundverschluss [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2024]. URL: <https://next.amboss.com/de/article/ph0LUf?q=wunde>.
70. AWMF. S2k-Leitlinie Medizinische Kompressionstherapie der Extremitäten mit Medizinischem Kompressionsstrumpf (MKS), Phlebologischem Kompressionsverband (PKV) und Medizinischen adaptiven Kompressionssystemen (MAK) [online]. 2018 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/037-005>.
71. UpToDate. Basic principles of wound healing [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2024]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/basic-principles-of-wound-healing/>.
72. UpToDate. Risk factors for impaired wound healing and wound complications [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2024]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-impaired-wound-healing-and-wound-complications>.

73. Tisch T, Nolting HD. Versorgungsreport 2024; Chronische Wunden - Versorgungssituation und Optimierungspotenziale [online]. 2024 [Zugriff: 12.02.2025]. URL: <https://caas.content.dak.de/caas/v1/media/86682/data/5420fe7fee043eb318f60327035197e9/versorgungsreport-2024-chronische-wunden-report.pdf>.
74. Dissemond J, Bültemann A, Gerber V et al. Der Begriff Ulcus cruris mixtum sollte heute nicht mehr verwendet werden. *Die Dermatologie* 2023; 74(7): 555-559. <https://doi.org/10.1007/s00105-023-05129-2>.
75. Isoherranen K, O'Brien JJ, Barker J et al. Atypical wounds. Best clinical practice and challenges. *J Wound Care* 2019; 28(Sup6): S1-S92. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.Sup6.S1>.
76. Prodingler C, Laimer M. Neue Lokal- und Systemtherapien bei Epidermolysis bullosa. *hautnah* 2024; 23(1): 43-49. <https://doi.org/10.1007/s12326-024-00627-z>.
77. Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinee DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Management* 2010; 56(3): 44-50.
78. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(3): 89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
79. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research et al. Guidance for industry; Chronic cutaneous ulcer and burn wounds; developing products for treatment. *Wound Repair Regen* 2001; 9(4): 258-268.
80. Cardinal M, Eisenbud DE, Phillips T, Harding K. Early healing rates and wound area measurements are reliable predictors of later complete wound closure. *Wound Repair Regen* 2008; 16(1): 19-22. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00328.x>.
81. Coerper S, Beckert S, Kuper MA et al. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing--analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2009; 23(1): 49-53. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2008.02.001>.
82. Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2002; 119(6): 1420-1425. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.19629.x>.
83. Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Dermatol* 2000; 142(5): 960-964. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03478.x>.

84. Patry J, Tourigny A, Mercier MP, Dionne CE. Outcomes and prognosis of diabetic foot ulcers treated by an interdisciplinary team in Canada. *Int Wound J* 2021; 18(2): 134-146. <https://doi.org/10.1111/iwj.13505>.
85. Phillips TJ, Machado F, Trout R et al. Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(4): 627-630. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.107496>.
86. Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias AD, Garcia-Iglesias E et al. Granulation response and partial wound closure predict healing in clinical trials on advanced diabetes foot ulcers treated with recombinant human epidermal growth factor. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 210-215. <https://doi.org/10.2337/dc12-1323>.
87. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory; User Guide [online]. 2009 [Zugriff: 21.10.2024]. URL: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf.
88. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain [online]. 2016 [Zugriff: 30.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain-first-version_en.pdf.
89. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections [online]. 2022 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf.
90. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA* 1963; 185: 914-919. <https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016>.
91. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People; Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living¹. *The Gerontologist* 1969; 9(3_Part_1): 179-186. https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179.
92. Douglas H, Georgiou A, Westbrook J. Social participation as an indicator of successful aging; an overview of concepts and their associations with health. *Aust Health Rev* 2017; 41(4): 455-462. <https://doi.org/10.1071/AH16038>.
93. Gaasterland CM, Jansen-van der Weide MC, Weinreich SS, van der Lee JH. A systematic review to investigate the measurement properties of goal attainment scaling, towards use in drug trials. *BMC Med Res Methodol* 2016; 16: 99. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0205-4>.
94. Kiresuk TJ, Sherman RE. Goal attainment scaling; A general method for evaluating comprehensive community mental health programs. *Community Ment Health J* 1968; 4(6): 443-453. <https://doi.org/10.1007/BF01530764>.

95. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.
96. Mapi Research Trust. PROQOLID: Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database [online]. [Zugriff: 07.03.2025]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/>.
97. COSMIN. COSMIN Database of Systematic Reviews of Outcome Measurement Instruments [online]. [Zugriff: 07.03.2025]. URL: <https://www.cosmin.nl/tools/database-systematic-reviews/>.
98. Farias Alves Yamada B, Conceição de Gouveia Santos VL. Development and validation of Ferrans & Powers Quality of Life Index: wound version. Rev Esc Enferm USP 2009; 43(spe): 1103-1111. Original Article. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342009000500015>.
99. Palfreyman S, Michaels J, Brazier J. Development of a tool to examine the effect of venous ulcers on patients' quality of life. Nurs Stand 2007; 21(45): 57-58, 60, 62 passim. <https://doi.org/10.7748/ns2007.07.21.45.57.c4585>.
100. Augustin M, Herberger K, Rustenbach SJ et al. Quality of life evaluation in wounds: validation of the Freiburg Life Quality Assessment-wound module, a disease-specific instrument. Int Wound J 2010; 7(6): 493-501. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2010.00732.x>.
101. ORGAMed. Assessmentinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit chronischen Wunden [online]. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: <https://www.orgamed-dortmund.de/assets/uploads/web/files/fachbeitraege/lebensqualitat2-protz.pdf>.
102. Blome C, Baade K, Debus ES et al. The "Wound-QoL": a short questionnaire measuring quality of life in patients with chronic wounds based on three established disease-specific instruments. Wound Repair Regen 2014; 22(4): 504-514. <https://doi.org/10.1111/wrr.12193>.
103. Price P, Harding K. Cardiff Wound Impact Schedule: the development of a condition-specific questionnaire to assess health-related quality of life in patients with chronic wounds of the lower limb. Int Wound J 2004; 1(1): 10-17. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481x.2004.00007.x>.
104. Debus ES, Faller H, Spech E et al. Lebensqualität bei arteriellen und venösen Ulcera cruris; Einführung eines krankheitsspezifischen Messinstruments. Gefässchirurgie 2005; 10(2): 99-108. <https://doi.org/10.1007/s00772-005-0390-7>.
105. Engelhardt M, Spech E, Diener H et al. Validation of the disease-specific quality of life Wuerzburg Wound Score in patients with chronic leg ulcer. Vasa 2014; 43(5): 372-379. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000378>.
106. Spech E. Lebensqualität bei Patienten mit chronisch venösen und arteriellen Ulcera cruris [online]. 2003 [Zugriff: 23.07.2024]. URL: <https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/opus4-wuerzburg/frontdoor/index/index/docId/604>.

107. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. Clinical Safety Data Management; Definitions And Standards For Expedited Reporting E2A; Ich Harmonised Tripartite Guideline [online]. 1994 [Zugriff: 06.04.2017]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.
108. Thomas DR, Rodeheaver GT, Bartolucci AA et al. Pressure ulcer scale for healing: derivation and validation of the PUSH tool. The PUSH Task Force. *Adv Wound Care* 1997; 10(5): 96-101.
109. Hoffmann F, Kaiser T, Apfelbacher C et al. Erratum; Versorgungsnahe Daten zur Evaluation von Interventionseffekten: Teil 2 des Manuals. *Gesundheitswesen* 2021; 83(6): e40. <https://doi.org/10.1055/a-1516-8823>.
110. Friede T, Kieser M. A comparison of methods for adaptive sample size adjustment. *Stat Med* 2001; 20(24): 3861-3873. <https://doi.org/10.1002/sim.972>.
111. Bauer P, Bretz F, Dragalin V et al. Twenty-five years of confirmatory adaptive designs; opportunities and pitfalls. *Stat Med* 2016; 35(3): 325-347. <https://doi.org/10.1002/sim.6472>.
112. Dimairo M, Pallmann P, Wason J et al. The Adaptive designs CONSORT Extension (ACE) statement; a checklist with explanation and elaboration guideline for reporting randomised trials that use an adaptive design. *BMJ* 2020; 369: m115. <https://doi.org/10.1136/bmj.m115>.
113. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials; Definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8(4): 431-440. <https://doi.org/10.1002/sim.4780080407>.
114. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatparametern in der Onkologie; Rapid Report, A10-05 [online]. 2011 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
115. Manyara AM, Davies P, Stewart D et al. Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial protocols (SPIRIT-Surrogate); extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ* 2024; 386: e078525. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078525>.
116. Manyara AM, Davies P, Stewart D et al. Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports (CONSORT-Surrogate); extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ* 2024; 386: e078524. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078524>.
117. Xie W, Halabi S, Tierney JF et al. A Systematic Review and Recommendation for Reporting of Surrogate Endpoint Evaluation Using Meta-analyses. *JNCI Cancer Spectr* 2019; 3(1): pkz002. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz002>.
118. Gwilym BL, Mazumdar E, Naik G et al. Initial Reduction in Ulcer Size As a Prognostic Indicator for Complete Wound Healing: A Systematic Review of Diabetic Foot and Venous Leg Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2023; 12(6): 327-338. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0203>.

119. Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.
<https://doi.org/10.1002/pst.207>.
120. Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M. *The Evaluation of Surrogate Endpoints*. New York: Springer; 2005.
121. Collier W, Haaland B, Inker L, Greene T. Handling missing within-study correlations in the evaluation of surrogate endpoints. *Stat Med* 2023; 42(26): 4738-4762.
<https://doi.org/10.1002/sim.9886>.
122. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2011 [Zugriff: 28.03.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf.
123. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2012 [Zugriff: 28.03.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a12-04_rilpivirin_nutzenbewertung_35a_sgb_v.pdf.
124. Augustin M. Praxisbeispiele zu klinischen Studien mit Medizinprodukten und deren Anwendung: Wundversorgung. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2012; 106(5): 347-353.
<https://doi.org/10.1016/j.zefq.2012.05.015>.
125. Das Europäischen Parlament, Der Rat der Europäischen Union. Verordnungen; Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates [online]. 2017 [Zugriff: 30.09.2024]. URL: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>.
126. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage V zum Abschnitt J der Arzneimittel-Richtlinie; Übersicht der verordnungsfähigen Medizinprodukte [online]. 2024 [Zugriff: 14.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-955/AM-RL-V_2024-10-02.pdf.
127. Lammert A, Kiehlmeier S, Dissemond J et al. Percentage area reduction as surrogate for complete healing of hard-to-heal wounds; a review of clinical trials. *J Wound Care* 2024; 33(10): 737-755.
128. Miranda JS, Deonizio AP, Abbade JF et al. Quality of reporting of outcomes in trials of therapeutic interventions for pressure injuries in adults; a systematic methodological survey. *Int Wound J* 2021; 18(2): 147-157. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/iwj.13506>.

129. Bann CM, Fehnel SE, Gagnon DD. Development and validation of the Diabetic Foot Ulcer Scale-Short Form (DFS-SF). *Pharmacoeconomics* 2003; 21(17): 1277-1290.
<https://doi.org/10.2165/00019053-200321170-00004>.
130. Gorecki C, Brown JM, Cano S et al. Development and validation of a new patient-reported outcome measure for patients with pressure ulcers: the PU-QOL instrument. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 95. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-95>.
131. Hareendran A, Doll H, Wild DJ et al. The venous leg ulcer quality of life (VLU-QoL) questionnaire: development and psychometric validation. *Wound Repair Regen* 2007; 15(4): 465-473. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00253.x>.
132. Klassen A, van Haren EL, Cross K et al. International mixed methods study protocol to develop a patient-reported outcome measure for all types of chronic wounds (the WOUND-Q). *BMJ Open* 2020; 10(3): e032332. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032332>.
133. Klassen AF, van Haren E, van Alphen TC et al. International study to develop the WOUND-Q patient-reported outcome measure for all types of chronic wounds. *Int Wound J* 2021; 18(4): 487-509. <https://doi.org/10.1111/iwj.13549>.
134. Simonsen NV, Klassen AF, Rae C et al. Further psychometric validation and test-retest reproducibility of the WOUND-Q. *Int Wound J* 2024a; 21(1): e14354.
<https://doi.org/10.1111/iwj.14354>.
135. Simonsen NV, Klassen AF, Rae C et al. The WOUND-Q Function and Symptoms Scales for Chronic Lower Extremity Wounds: A Validation Study. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2024b. <https://doi.org/10.1089/wound.2024.0035>.
136. Augustin Training & Consulting. Wound-QoL - Questionnaire on quality of life with chronic wounds; User Manual [online]. 2023 [Zugriff: 22.07.2024]. URL:
<https://www.wound-qol.com/wp-content/uploads/User-manualWound-QoL2023-02-10.pdf>.
137. Strupeit S, Bauernfeind G. WTELQ – Assessment zur Erfassung von Lebensqualität auf Grundlage der wund- und therapiebedingten Einschränkungen. *Zeitschrift für Wundheilung* 2013; (1): 25-34.
138. Kersten A, Anselmann V, Strupeit S. Validierung eines Fragebogens zu wund- und therapiebedingten Einschränkungen der Lebensqualität (WTELQ) bei Menschen mit chronischen Wunden. *Zeitschrift für Wundheilung* 2020; 21(1): 6-19.

Anhang A Informationsbeschaffung

A.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung zu Surrogatvalidierungen des partiellen Wundverschlusses

1. Ayala J, Payne W, Keith MS. Time to 50% reduction in wound area as a significant predictor of complete wound closure in patients with partial diabetic foot amputations: results from a randomized controlled trial comparing vacuum assisted closure to standard therapy (ST). SAWC 2006; april 30 may 3, 2006; san antonio, texas 2006; Poster9.
2. Cardinal M, Eisenbud DE, Phillips T, Harding K. Early healing rates and wound area measurements are reliable predictors of later complete wound closure. Wound Repair Regen 2008; 16(1): 19-22. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00328.x>.
3. Coerper S, Beckert S, Kuper MA et al. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing--analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. J Diabetes Complications 2009; 23(1): 49-53. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacom.2008.02.001>.
4. Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. J Invest Dermatol 2002; 119(6): 1420-1425. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.19629.x>.
5. Gwilym BL, Mazumdar E, Naik G et al. Initial Reduction in Ulcer Size As a Prognostic Indicator for Complete Wound Healing: A Systematic Review of Diabetic Foot and Venous Leg Ulcers. Adv Wound Care (New Rochelle) 2023; 12(6): 327-338. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0203>.
6. Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. Br J Dermatol 2000; 142(5): 960-964. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03478.x>.
7. Lavery LA, Barnes SA, Keith MS et al. Prediction of healing for postoperative diabetic foot wounds based on early wound area progression. Diabetes Care 2008; 31(1): 26-29. <https://doi.org/10.2337/dc07-1300>.
8. Margolis DJ, Gelfand JM, Hoffstad O, Berlin JA. Surrogate end points for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. Diabetes Care 2003; 26(6): 1696-1700. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1696>.
9. Parker CN, Finlayson KJ, Edwards HE. Ulcer area reduction at 2 weeks predicts failure to heal by 24 weeks in the venous leg ulcers of patients living alone. J Wound Care 2016; 25(11): 626-634. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.11.626>.

10. Patry J, Tourigny A, Mercier MP, Dionne CE. Outcomes and prognosis of diabetic foot ulcers treated by an interdisciplinary team in Canada. *Int Wound J* 2021; 18(2): 134-146. <https://doi.org/10.1111/iwj.13505>.
11. Phillips TJ, Machado F, Trout R et al. Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(4): 627-630. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.107496>.
12. Sheehan P. Early change in wound area as a predictor of healing in diabetic foot ulcers: knowing "when to say when". *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(7 Suppl): 245S-247S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222566.56432.22>.
13. Sheehan P, Jones P, Caselli A et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1879-1882. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1879>.
14. Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinee DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Management* 2010; 56(3): 44-50.
15. Valenzuela-Silva CM, Tuero-Iglesias AD, Garcia-Iglesias E et al. Granulation response and partial wound closure predict healing in clinical trials on advanced diabetes foot ulcers treated with recombinant human epidermal growth factor. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 210-215. <https://doi.org/10.2337/dc12-1323>.
16. Warriner RA, Snyder RJ, Cardinal MH. Differentiating diabetic foot ulcers that are unlikely to heal by 12 weeks following achieving 50% percent area reduction at 4 weeks. *Int Wound J* 2011; 8(6): 632-637. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2011.00860.x>.

A.2 Suchstrategien

A.2.1 Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June 18, 2024

#	Searches
1	exp Chronic Disease/
2	exp Wound Healing/
3	and/1-2
4	exp Skin Ulcer/
5	exp Leg Ulcer/
6	exp Pressure Ulcer/
7	exp Foot Ulcer/
8	exp Diabetic Foot/
9	(skin ulcer* or foot ulcer* or diabetic foot or diabetic feet or leg ulcer* or varicose ulcer* or venous ulcer* or stasis ulcer* or ulcus cruris or crural ulcer* or arterial ulcer* or neuropathic ulcer*).tw.
10	((ischaemic or ischemic) adj (wound* or ulcer*)).tw.
11	(bed sore* or pressure sore* or pressure ulcer* or decubitus ulcer*).tw.
12	(chronic adj (wound* or ulcer*)).tw.
13	or/3-12
14	((wound* or ulcer* or area) adj3 (reduction or change)).ti,ab.
15	(percent* adj3 (reduction or change or granulation or healing)).ti,ab.
16	or/14-15
17	(surrogate* or predict* or valid*).ti,ab.
18	and/13,16-17
19	18 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 5 of 12, May 2024

#	Searches
#1	[mh "Chronic Disease"]
#2	[mh "Wound Healing"]
#3	#1 and #2
#4	[mh "Skin Ulcer"]
#5	[mh "Diabetic Foot"]

#	Searches
#6	(skin next ulcer*) or (foot next ulcer*) or (diabetic next foot) or (diabetic next feet) or (leg next ulcer*) or (varicose next ulcer*) or (venous next ulcer*) or (stasis next ulcer*) or (arterial next ulcer*) or (ulcer next cruris) or (ulcus next cruris) or (crural next ulcer*):ti,ab,kw
#7	((ischaemic or ischemic) next (wound* or ulcer*)):ti,ab,kw
#8	((bed next sore*) or bedsore* or (pressure next sore*) or (pressure next ulcer*) or (decubitus next ulcer*)):ti,ab,kw
#9	chronic next wound*:ti,ab,kw
#10	(chronic next ulcer*):ti,ab,kw
#11	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
#12	((wound* or ulcer* or area) near/3 (reduction or change)):ti,ab
#13	(percent* near/3 (reduction or change or granulation or healing)):ti,ab
#14	#12 or #13
#15	(surrogate* or predict* or valid*):ti,ab
#16	#11 and #14 and #15
#17	#16 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#18	#17 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) in Trials

A.2.2 Weitere Informationsquellen

Gesichtete Websites

G-BA

URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

Suchbegriffe
wound* OR ulcer*

IQWiG

URL: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/>

Suchbegriffe
wound* OR ulcer*

FDA

URL: <https://www.fda.gov/>

Suchbegriffe
wound* OR ulcer*

EMA

URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

Suchbegriffe
wound* OR ulcer*

Anhang B Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Therapiegebiet chronische Wunden

Tabelle 3: Überblick über identifizierte Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mehreseitige Tabelle)

Instrument ^a	Zugrunde gelegte Literaturquellen ^b	Einschätzung anhand zugrunde gelegter Literatur	Deutsche Sprachversion gemäß PROQOLID verfügbar ^c
Cardiff Wound Impact Schedule (CWIS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Price 2004 [103] 	<p>Der CWIS wurde zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden entwickelt. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit Ulzera der unteren Extremitäten und diabetischen Wunden am Fuß eingeschlossen. Daraus lässt sich ein generischer Einsatz zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Wunden unabhängig von der vorliegenden Entität nicht ableiten. Untersuchungen zur Änderungssensitivität des CWIS liegen in der Publikation nicht vor.</p>	unklar ^d
Diabetic Foot Ulcer Scale Short Form (DFS-SF)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bann 2003 [129] 	<p>Der DFS-SF ist eine Kurzversion des Diabetic Foot Ulcer Scale (DFS). Der DFS wurde unter Einbindung von Patientinnen und Patienten entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußgeschwür zu erheben. Das Vorgehen bei der Itemreduktion für die Kurzversion wird als sachgerecht eingeschätzt. Die Struktur des DFS-SF und die psychometrischen Eigenschaften wurden auf der Basis der Ergebnisse aus RCTs umfangreich untersucht. Änderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußgeschwür wurden gemäß Validierungspublikation ebenfalls gezeigt.</p>	nein

Tabelle 3: Überblick über identifizierte Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mehreseitige Tabelle)

Instrument ^a	Zugrunde gelegte Literaturquellen ^b	Einschätzung anhand zugrunde gelegter Literatur	Deutsche Sprachversion gemäß PROQOLID verfügbar ^c
Pressure Ulcer Quality of Life (PU-QOL)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gorecki 2013 [130] 	Der PU-QOL wurde unter umfangreicher Einbindung von Patientinnen und Patienten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erwachsenen mit Dekubitus entwickelt. In der Publikation liegen umfangreiche Angaben zur Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften vor. Zur Änderungssensitivität liefert die Quelle jedoch keine Informationen. Die Autoren beschreiben darüber hinaus gewisse Limitationen der Aussagekraft bei Patientinnen und Patienten mit leichten Symptomen. Die Erhebung des Fragebogens erfolgt auf Basis eines Interviews durch geschultes Personal.	nein
Venous Leg Ulcer Quality of life (VLU-QoL)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hareendran 2007 [131] 	Der VLU-QoL wurde zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit chronischen, venös bedingten Unterschenkelgeschwüren entwickelt. Die Publikation enthält neben Angaben zur Einbindung von Patientinnen und Patienten in den Entwicklungsprozess auch umfangreiche Untersuchungen zu psychometrischen Eigenschaften darunter auch Untersuchungen zur Änderungssensitivität.	nein
WOUND-Q	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klassen 2020 [132] ▪ Klassen 2021 [133] ▪ Simonsen 2024 [134] ▪ Gallo 2024 [135] 	Der WOUND-Q ist ein Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit verschiedenen chronischen und akuten Wundentitäten mit unterschiedlicher anatomischer Lokalisation. Neben Angaben zur Einbindung von Patientinnen und Patienten umfassen die vorliegenden Publikationen umfangreiche Untersuchungen zur Validierung. Darüber hinaus liegen umfangreiche Untersuchungen zur Änderungssensitivität vor (Gallo 2024 [135]).	nein

Tabelle 3: Überblick über identifizierte Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mehreseitige Tabelle)

Instrument ^a	Zugrunde gelegte Literaturquellen ^b	Einschätzung anhand zugrunde gelegter Literatur	Deutsche Sprachversion gemäß PROQOLID verfügbar ^c
WOUND-QoL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blome 2014 [102] 	<p>Aus der Publikation zur Entwicklung des Fragebogens (Blome 2014 [102]) geht hervor, dass der Wound-QoL aus den 3 Quellfragebogen Freiburg Life Quality Assessment – Wound Module (FLQA-w), Cardiff Wound Impact Schedule (CWIS) und Würzburg Wound Score (WWS) zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden entwickelt wurde. Aus der Publikation geht dabei jedoch nicht hervor, dass bei der Auswahl der Items aus den Quellfragebogen Patientinnen und Patienten eingebunden wurden, sondern lediglich die Einbindung klinischer Expertinnen und Experten bzw. methodologischer Expertise in der Fragebogenentwicklung erfolgte sowie quantitative Itemanalysen durchgeführt wurden. Es liegen aber zahlreiche weitere Untersuchungen zum Fragebogen vor [136] und das Instrument findet verbreitet Anwendung.</p>	ja
Wund- und therapiebedingte Einschränkungen der Lebensqualität (WTELQ)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Strupeit 2013 [137] ▪ Kersten 2020 [138] 	<p>Der WTELQ wurde als Assessmentinstrument zur Erfassung der Lebensqualität auf Grundlage der wund- und therapiebedingten Einschränkungen (WTELQ) entwickelt. Das Instrument vereint grundsätzlich eine Fremd- und Selbsteinschätzung.</p> <p>Der WTELQ wurde von 2 unabhängigen Expertinnen bzw. Experten der Wundversorgung in einem literaturgestützten explorativen Prozess entwickelt. Patientinnen und Patienten (N = 8) wurden erst in einem Prätest zu den Aspekten Schriftgröße, Sprache, Verständlichkeit und zeitlicher Rahmen eingebunden, nicht jedoch zu inhaltlichen Aspekten. Die inhaltliche Validität des WTELQ wurde somit nicht untersucht.</p>	k. A. ^e

Tabelle 3: Überblick über identifizierte Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mehreseitige Tabelle)

Instrument ^a	Zugrunde gelegte Literaturquellen ^b	Einschätzung anhand zugrunde gelegter Literatur	Deutsche Sprachversion gemäß PROQOLID verfügbar ^c
Würzburg Wound Score (WWS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spech 2003 [106] ▪ Debus 2005 [104] ▪ Engelhardt 2014 [105] 	Für den WWS liegen keine Publikationen zur Entwicklung des Fragebogens vor. Der Quelle Spech 2003 [106] lässt sich entnehmen, dass der Fragebogen 1999 entwickelt wurde, um sensitivere Ergebnisse bei der Erfassung des Einflusses einer chronischen Wunde auf die Lebensqualität zu erzielen. Wie bei der Entwicklung des Fragebogens vorgegangen wurde, und ob dabei Patientinnen und Patienten eingebunden wurden, geht aus der Quelle jedoch nicht hervor. Weitere Quellen zur Validierung des WWS (Debus 2005 [104], Engelhardt 2014 [105]) enthalten ebenfalls keine Angaben dazu, sondern im Wesentlichen Untersuchungen dazu, inwiefern die Ergebnisse des WWS mit denen anderer Messinstrumente korrelieren. Aus den vorliegenden Quellen lässt sich nicht ableiten, dass der WWS alle für Patientinnen und Patienten relevanten Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbildet.	ja

a. Aufgeführt sind 8 der identifizierten Instrumente. Für weitere 2 Instrumente (Ferrans and Powers Quality of Life Index – Wounds Version [FPQLI-WV] [98], Sheffield Preference-based Venous Ulcer-5D questionnaire [SPVU-5D] [99]) war keine Einschätzung möglich, da der Fragebogen in der identifizierten Literatur nicht vorlag. Für den Freiburg Life Quality Assessment – Wound Module [FLQA-w] [100] konnte über eine zusätzliche orientierende Suche ausschließlich die Kurzversion FLQA-wk identifiziert werden [101]. Diese Kurzversion enthält jedoch 1 Item mehr verglichen mit der Anzahl der Items, die in der Publikation von Augustin 2010 [100] zum FLQA-w beschrieben werden. Daher bleibt unklar, inwieweit diese Kurzversion tatsächlich auf dem FLQA-w basiert. Eine Einschätzung für den FLQA-w war somit nicht möglich.

b. Die Angaben in dieser Tabelle beruhen auf einer orientierenden Recherche. Stand der Information: September 2024

c. Basierend auf Angaben in der PROQOLID-Datenbank (Stand: 07.03.2025). PROQOLID erhebt dabei keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

d. Auf PROQOLID liegen ausschließlich Angaben zur Anzahl der verfügbaren Übersetzungen vor.

e. Es liegt kein Eintrag zum Instrument auf PROQOLID vor.

Anhang C Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Rapid Report

Insgesamt wurden 11 Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report frist- und formgerecht eingereicht.

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

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 4 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Rapid Report“.

Zusätzliche Aspekte aus der wissenschaftlichen Erörterung zu Argumenten aus schriftlichen Stellungnahmen werden an den jeweils passenden Stellen gewürdigt. In der Erörterung wurden insbesondere die Erfordernisse an Studien zu phasenspezifischen Interventionen diskutiert. Dies führte zu Spezifizierungen in Abschnitt 5.1.4.5 und 5.1.4.6.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des finalen Rapid Reports gegenüber dem vorläufigen Rapid Report, die sich u. a. durch die Anhörung zum vorläufigen Rapid Report ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Amputation		
1)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V. 5.1.3.2.5 (S. 22)</p> <p>Anmerkung: „Amputation“ Die Amputation ist kein klinischer Endpunkt. Wenn die Amputation betrachtet wird, sollten auch die Schweregrade der Amputation differenziert gesehen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten um entsprechende Anpassung.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Im Rapid Report ist die Patientenrelevanz von Minor- und Majoramputationen beschrieben und so der Schweregrad der Amputation berücksichtigt.</p>
Débridement und Wundauflagenwechsel		
2)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V. 5.1.3.2.7 (S, 24)</p> <p>Anmerkung: Débridement und Wundauflagenwechsel Dass Verbandwechsel sehr häufig mit Schmerzen verbunden sind, ist wissenschaftlich gut untersucht und auch durch Patient:innenbefragungen bestätigt (Price, 2008¹¹). Es gibt zum Schmerzmanagement bei Wunden allgemein und besonders beim Verbandwechsel umfangreiche Leitlinien und Empfehlungen (Admassie 2022¹²; MacLean, Haesler 2022¹³, Demirci et al. 2024¹⁴, Woo 2008¹⁵). Besonders die Verbandwechsel bei Verbrennungswunden stellen dabei für Patient:innen eine Herausforderung dar, mental als auch bei den Schmerzen (Shiferaw et al. 2022¹⁶). Eine deutliche Reduktion der Verbandwechsel ist somit für Patient:innen eine erhebliche Erleichterung und sollte als patient:innenrelevanter Endpunkt anerkannt werden. Die Anmerkung, dass „[wissenschaftliche Belege, dass Patientinnen und Patienten unabhängig von der Wundentität bei häufigeren Débridements unter adäquater Schmerztherapie regelhaft vermehrt Schmerz verspüren, fehlen [...]“ ist nach unserem Verständnis nicht zutreffend. Es erscheint zudem zweifelhaft, dass eine geringere Anzahl an ärztlich durchzuführenden Prozeduren keine Verbesserung für die Patient:innen darstellen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten entsprechend um nochmalige Überprüfung und entsprechende Anpassungen.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Die durch (häufige) Verbandwechsel entstehenden Schmerzen und sowie die potenzielle Belastung der Patientinnen und Patienten können direkt anhand der Endpunkte Schmerz bzw. Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens gemessen werden. Siehe Abschnitte 5.1.3.2.3, 5.1.3.2.8 und 5.1.3.2.10.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
EQ-5D		
3)	<p>Coloplast GmbH</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In Bezug auf die auf Seite 27 des (Vorläufigen) Rapid Reports (Ziffer 5.1.3.4) konkret von Ihnen genannten generischen Instrumente fällt auf, dass Sie den EQ-5D nicht als Alternative zum SF-36 aufführen. Eine einfache Durchsicht der PubMed-datenbank (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) zeigt, dass der EQ-5D ebenso häufig bei Studien zu Wunden als Instrument der Messung der Lebensqualität eingesetzt wird wie der SF-36. Üblicherweise wird nur einer der Tests eingesetzt.</p> <p>Als validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität benennen Sie den Diabetic Foot Ulcer Scale Short Form (DFS-SF), den Venous Leg Ulcer Quality of Life (VLU-QoL) und den WOUND-Q, nicht aber den s. [...]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es wird angeregt, auch den „Wound-QoL“ als validiertes Instrument zur Erhebung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zuzulassen.</p>	<p><u>Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Erläuterungen zum Wound-QoL werden in Abschnitt 5.1.3.2.10 aufgenommen.</p> <p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Der EQ-5D besteht aus 5 Fragen zu verschiedenen Aspekten von Gesundheit zur Beschreibung eines Gesundheitsprofils (Health Profile), einer visuellen Analogskala (VAS) zur Angabe des Gesundheitszustands (best imaginable health state – worst imaginable health state) sowie verschiedenen Tarifen, mit denen den möglichen Antwortkombinationen des ersten Teils (Health Profile) ein Wert (Nutzwert) zwischen 1 (bestmöglicher Gesundheitszustand) und 0 (Tod) bzw. negativen Werten (Zustände schlechter als der Tod) zugewiesen wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zum deskriptiven System (Health Profile) sind zurzeit keine adäquaten Auswertungen für einen Vergleich von Interventionen bekannt. ▪ Auswertungen von Nutzwerten sind nur dann als patientenrelevant anzusehen, wenn der zugrunde liegende Tarif auf Basis einer für die jeweilige Fragestellung geeigneten Patientenpopulation generiert wurde. Liegt eine solche Auswertung vor, kann der Endpunkt der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet werden. Dies ist für die 5 Fragen des EQ-5D nicht der Fall. ▪ Wie im Rapid Report in Abschnitt 5.1.3.2.9 beschrieben sind Auswertungen der VAS geeignet den Endpunkt Gesundheitszustand abzubilden und somit der Endpunktkategorie Morbidität zuzuordnen.

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.</p> <p>Zitat: „(...) kann die visuelle Analogskala des EQ-5D-Fragebogens zur Erhebung des Gesundheitszustands (...)“</p> <p>Anmerkung: Diese Aussage ist richtig. Neben der VAS kann aber ebenso der EQ-5D-5L eingesetzt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: ergänzen</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Siehe 3)</p>
Exsudat		
5)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Im Hinblick auf die Betrachtung der Lebensqualität bzw. soziale Teilhabe möchten wir im Kontext der Ausführungen zum Wundexsudat jedoch anmerken, dass die direkte Konsequenz - nämlich die Behinderung der Wundheilung durch das Wundexsudat - nicht betrachtet wird. Veränderungen der Exsudation sollten jedoch nicht ausschließlich auf die soziale Komponente reduziert, sondern entsprechend auch als sekundärer Endpunkt berücksichtigt werden.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Das Argument beschreibt den Endpunkt Exsudat als Surrogat für den Endpunkt vollständiger Wundverschluss. Die Voraussetzungen für die Akzeptanz eines Endpunkts als valides Surrogat sind in Abschnitt 5.2.3.1 beschrieben. Der Endpunkt vollständiger Wundverschluss sollte direkt erhoben werden.</p>
6)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.</p> <p>Zitat: „Eine Relevanz ergibt sich für die Patientinnen und Patienten jedoch, wenn das Auftreten dieser Ereignisse zu sozialer Isolation und eingeschränkter Teilnahme am gesellschaftlichen Leben führt.“</p> <p>Anmerkung: Eine Relevanz von Wundgeruch und Exsudat ist nicht nur gegeben, wenn eine soziale Isolation und eine eingeschränkte Teilnahme am gesellschaftlichen Leben vorliegen. Auch für die Betroffenen selbst kann der Wundgeruch, ungeachtet der Sozialkontakte, so belastend sein, dass ein Therapieziel und damit ein Patienten-relevanter Endpunkt vorliegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Erweitern um diesen Aspekt.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Es ist unbestritten, dass Exsudat und Wundgeruch belastend für die Patientinnen und Patienten sein kann. Diese Belastung sollte direkt gemessen werden z. B. mittels Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Hospitalisierung		
7)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V. 5.1.3.2.4 (S. 22)</p> <p>Anmerkung: „Hospitalisierung“ Die Hospitalisierung ist kein klinischer Endpunkt. In der Wundtherapie kann aufgrund der Multimorbidität der Patient:innen eine Hospitalisierung erforderlich sein, ohne dass diese in direktem Zusammenhang mit dem Heilungsverlauf der Wunde steht. Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten um entsprechende Anpassung.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Im Rapid Report wird vorgeschlagen die erkrankungsbezogene Hospitalisierung – Hospitalisierung aufgrund chronischer Wunden – zu erheben. Hierzu wird vorgeschlagen, eine Adjudizierung der Ereignisse anhand einer prädefinierten Liste mit wundbezogenen Komplikationen durchzuführen. So kann sichergestellt werden, dass nur Ereignisse in die Endpunkterhebung eingehen, die im Zusammenhang mit der chronischen Wunde stehen.</p>
8)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e.V Zitat: „Die Hospitalisierung sollte in Studien zur Behandlung chronischer Wunden als erkrankungsbezogene Hospitalisierung – Hospitalisierung aufgrund chronischer Wunden – erhoben werden. Um sicherzustellen, dass die Hospitalisierung auf die chronische Wunde zurückzuführen ist, sollte eine adäquate und transparente Adjudizierung der Ereignisse anhand einer prädefinierten Liste mit wundbezogenen Komplikationen (Wundblutungen, Wundinfektionen, etc.) erfolgen.“</p> <p>Anmerkung: Es ist nicht ausreichend Hospitalisierungen mit der Hauptdiagnose einer chronischen Wunde zu zählen. Vielmehr müssen dabei auch die Hospitalisierungen durch Komplikationen der Wundenerkrankung berücksichtigt werden, beispielsweise eine Wundinfektion / Phlegmone.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Entsprechend erweitern.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Siehe Index 7).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Wundinfektionen		
9)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: „Wundinfektion“ Wir begrüßen sehr, dass sich der vorliegende Rapid Report dem Thema Wundinfektion zuwendet. Wir möchten insofern darauf hinweisen, dass klinische Infektionszeichen z.B. im IWII Consensus document (International Wound Infection Institute 2022¹⁰) aufgelistet und in der Wundtherapie und im klinischen Alltag anerkannte Parameter zur Beurteilung von Wunden mit dem Risiko oder Anzeichen einer lokalen Infektion und deren Heilungsverlauf sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten um entsprechende Anpassung.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Im Rapid Report ist beschrieben, dass die Erhebung von Infektionen auf klinischen Anzeichen und auf einer für die Patientinnen und Patienten spürbare Symptomatik beruhen muss. Im Bericht wird beispielhaft der zur Diagnose einer Infektion verwendete TILI-Score erwähnt, der verschiedene von Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Kriterien umfasst. Andere Systematiken können ebenso geeignet sein. So sind im consensus document des IWII ebenfalls klassische für die Patientinnen und Patienten spürbare Anzeichen für Infektionen beschrieben, die zur Erhebung des Endpunkts Infektionen herangezogen werden können.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
10)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“</p> <p>Im Bereich der Wundtherapie wird insbesondere der WoundQoL als Erhebungs-instrument genutzt. Der Wound-QoL-17 wurde auf Grundlage dreier validierter Instrumente zur Lebensqualität bei chronischen Wunden entwickelt: dem Frei-burger Lebensqualitätsassessment für chronische Wunden (FLQA-w), dem Cardiff Wound Impact Schedule in deutscher Version (CWIS,) und dem Würzburger Wundscore (WWS). Die Entwicklung und erste Validierung des Wound-QoL-17 wurde in (Augustin/Blome 2014⁷) publiziert. Weitere psychometrische Evaluationen wurden veröffentlicht. Bekannt sind weitere veröffentlichte Validierungen in wenigstens neun Sprachen. Das Instrument ist auch gegen den SF-36 validiert. Auch aufgrund der hohen Praxisrelevanz ist nicht nachvollziehbar, warum der Wound-WoL keine Berücksichtigung findet.</p> <p>Unabhängig davon ist der SF36 zu lang und nutzt zu viele Parameter, die die Analyse erschweren.</p> <p>Es verwundert auch, dass der EQ-5D nicht neben dem SF-36 genannt wurde. Eine einfache Durchsicht auf PubMed unter Prüfung, wie häufig der EQ-5D bei Studien zu Wunden als Instrument der Messung der Lebensqualität eingesetzt wurde, finden sich ähnliche Häufigkeiten, wie beim SF-36. Üblicherweise wird nur einer der Tests eingesetzt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten um entsprechende Berücksichtigung und um Würdigung des Wound-QoL-17.</p> <p>Aus dem Text des Rapid Report geht zudem hervor, dass eine hinreichende Patient:inneneinbindung in der Entwicklung eine Voraussetzung für eine adäquate Validierung sei. Es bleibt unklar, was unter dieser grundsätzlich begrüßenswerten Patient:inneneinbindung genau zu verstehen ist. Eine Erläuterung wäre entsprechend begrüßenswert.</p>	<p><u>Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Erläuterungen zum Wound-QoL werden in Abschnitt 5.1.3.2.10 aufgenommen.</p> <p>In diesem Abschnitt wird ebenfalls dargelegt, nach welchen Aspekten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität geprüft wurden.</p> <p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Zur Eignung des EQ-5D für die Erhebung von Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität siehe Index 3).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
11)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V. [...]</p> <p>Anmerkung Der SF-36 ist ein valides generisches Instrument, er ist aber für den Einsatz bei Menschen mit chronischen Wunden nur begrenzt geeignet, da sehr lang. Kürze mehrdimensionale generische Instrumente wie SF-12 oder generische Gesundheitsskalen wie EQ-5D-5L sind dann geeigneter. Für den gesamten Bericht gilt: Nicht erwähnt wird die Option der Erhebung von Lebensqualität durch Proxy-Befragungen. Sie ist in bestimmten Situationen notwendig, beispielsweise bei schweren Wunden von Kleinkindern wie sie bei der Epidermolysis bullosa oder immunologischen Wunden vorkommen.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Eine Proxy-Erhebung von Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann in bestimmten Situationen sinnvoll sein. Der vorliegende Bericht schließt eine solche Erhebung nicht aus.</p>
12)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V. [...]</p> <p>Anmerkung Das wichtigste, meisteingesetzte und am häufigsten validierte Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei chronischen Wunden ist der Wound-QoL. Es ist unverständlich, warum dieser überhaupt nicht erwähnt wird, denn er wurde in 68 wissenschaftlichen Publikationen eingesetzt, darunter über 20 methodischen Arbeiten zur Prüfung der Qualitätsmerkmale <Literaturzitate 1-79>. [...]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Neue Formulierung: Als häufigster und meistpublizierter validierter Fragebogen zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei chronischen Wunden wird der Wound-QoL empfohlen. Er ist für alle Entitäten chronischer Wunden geeignet und wurde auf seine Eignung sowohl in klinischen Studien wie auch in der Versorgungsroutine geprüft. Für den Einsatz in chronischen Studien sollten nämlich Instrumente eingesetzt werden, die auch in der klinischen Praxis valide und praktikabel sind. Nur damit kann eine Anwender-Akzeptanz erreicht und ein Vergleich zum Standard of care hergestellt werden.</p>	<p><u>Änderung im Rapid Report:</u> Siehe Index 10).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
13)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V. [...]</p> <p>Anmerkung Es ist nochmals darauf hinzuweisen, dass die Ausführungen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie auch zu weiteren patientenberichteten Endpunkten unvollständig recherchiert wurden und hier die Literaturlage insbesondere zum Wound-QoL berücksichtigt werden sollte.</p>	<p><u>Änderung im Rapid Report:</u> Siehe Index 10).</p>
14)	<p>Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. [...]</p> <p>Wie richtig festgestellt und anhand mehrerer Messinstrumente aufgezeigt, sollten hier zur Erfassung unbedingt validierte Messinstrumente herangezogen werden. Die Beispielsweise für den Bereich Lebensqualität dargestellte Fragebogen SF-36 ist zwar etabliert, jedoch nicht wundbezogen. Es verwundert etwas, dass bei der umfangreichen Recherche der validierte und gerade auch in der direkten Patientenversorgung etablierte Wound-QoL Fragebogen keine Erwähnung findet, zumal dieser auch in vielen Sprachen verfügbar und validiert ist und somit auch in internationalen Studien Anwendung finden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Einführung des Wound-QoL Fragebogens als validiertes Instrument zur Erhebung der wundbezogenen und patientenrelevanten Lebensqualität. Die verfügbare Literatur hierzu ist umfassend. Im Literaturverzeichnis sind 2 Arbeiten [6,7] beispielhaft aufgeführt.</p>	<p><u>Änderung im Rapid Report:</u> Siehe Index 10).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
15)	<p>Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im zugehörigen Kapitel recht ausführlich der generische SF-36 dargestellt und mehrere Entitäten-spezifische Instrumente exemplarisch erwähnt (wie der DFS-SF oder der VLU-QoL). Des Weiteren wird ein validierter Fragebogen aus einem multizentrischen Projekt aus den USA, Canada, Niederlande und Dänemark exemplarisch dargestellt, welcher jedoch nicht in einer deutschsprachigen Version validiert zur Verfügung steht. Allerdings wird der seit 2014 existierende, aus Deutschland stammende und in deutscher Sprache validiert und international publizierte sowie in mehrere Sprachen übersetzte und re-validierte Wound-QoL nicht erwähnt. Angesichts dessen, dass dieses Instrument für die Lebensqualitätsmessung bei chronischen Wunden in Deutschland in der Alltagspraxis am weitesten verbreitet ist, ist dies schwer nachzuvollziehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufnahme des Wound-QoL als vorgestelltes Instrument für die Messung von PROMs, auch gerne mit dem Hinweis der methodischen Lücken im Vergleich zum WOUND-Q und anderen Instrumenten, jedoch als das bisher valideste und meistgenutzte deutschsprachige Instrument für die wundbezogene Messung der Lebensqualität.</p> <p>[...]</p>	<p><u>Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Siehe Index 10).</p>
16)	<p>Kerecis Deutschland GmbH</p> <p>Anmerkung:</p> <p>[...]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Würdigung des Wound-QoL-17. Darstellung der Parameter, die eine hinreichende Patienten/-inneneinbindung bei der Entwicklung begründen.</p>	<p><u>Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Siehe Index 10).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Auswertungen		
17)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Geeignete Analysen</p> <p>Im Bereich der statistischen Analyse (5.1.3.4) wird praktisch ausschließlich auf ITT abgestellt; PP-Analysen spielen hingegen keine Rolle. Bei erwartbar hohen Drop-out-Raten und problematischem Ersatz fehlender Werte (eigentlich nur Auffüllmethode mit letztem gemessenem Wert vorstellbar) ist in der Konsequenz eine erschwerte Situation zu erwarten.</p> <p>„Per Protokoll“ in klinischen Studien bezieht sich auf die Analyse von Daten, die nur die Teilnehmenden einbezieht, die das Studienprotokoll genau befolgt haben, ohne wesentliche Abweichungen. Diese Methode dient dazu, die Wirksamkeit und Sicherheit des Tests in einer kontrollierten, idealen Situation zu beurteilen, indem nur die Teilnehmenden berücksichtigt werden, die den fest-gelegten Studienablauf vollständig eingehalten haben.</p> <p>Zudem möchten wir anregen, entsprechende Studiendesigns vorzusehen, die die Identifikation responsiver Patient:innen ermöglichen, um diese dann weiter zu verfolgen. Im Gesamtkollektiv kann man so die tatsächlichen Responder identifizieren. In der Tumorthherapie versucht man, dies durch entsprechende Marker zu gewährleisten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir möchten anregen, dass auch PP-Analysen vorgesehen werden können.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Im Gegensatz zu Per-Protocol-Analysen wird in ITT-Analysen die durch die Randomisierung erreichte Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen beibehalten. Zudem gehen auch die Daten von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die während der Studie ausscheiden oder die Therapie wechseln, in die Auswertungen ein. Das ITT-Prinzip stärkt die Verlässlichkeit von Studienergebnissen, beugt potenziellen Verzerrungen vor und stellt die relevante Auswertungspopulation im Rahmen der Nutzenbewertung dar.</p>
18)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Geeignete Analysen</p> <p>Es gibt im Therapiegebiet chronische Wunden mehrere indikationsspezifische Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In diesem Zusammenhang sollte auch der Wound-QoL erwähnt werden.</p> <p>Gefordert wird die Auswertung nach dem ITT-Prinzip. Die Auswertungsform „per protocol“ wird nicht berücksichtigt. Es ist mittlerweile aber Standard, dass nach ITT und „per protocol“ ausgewertet wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten um Ergänzung des Wound-QoL sowie außerdem um Ergänzung der Auswertung „per protocol“.</p>	<p><u>Änderung im Rapid Report:</u> Siehe Index 3).</p> <p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Siehe Index 17).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Partieller Wundverschluss		
19)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Der Bericht führt aus: „Allein auf Basis eines Vorteils bei der Verkleinerung einer Wundfläche lässt sich in der Regel kein Nutzen begründen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine signifikante Reduktion der Wundfläche kann auch mit einem reduzierten Infektionsrisiko einhergehen, die Wundheilungsdauer positiv beeinflussen und bei Erreichen der entsprechenden Schwellenwerte die Prognose für die Wundheilung erhöhen. Die Berücksichtigung des partiellen Wundverschlusses sollte insbesondere für nur temporär angewendete Wundprodukte im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Belege dafür, dass eine Wundflächenreduktion ein valides Surrogat für die Vermeidung von Infektionen oder für einen vollständigen Wundverschluss sind fehlen (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Die Endpunkte Infektionen und vollständiger Wundverschluss sollten daher direkt erhoben werden.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
20)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Partieller Wundverschluss - deutliche Verbesserung der Lebenssituation</p> <p>Das IQWiG akzeptiert unter definierten Voraussetzungen, mit einem explizit patient:innenrelevanten Parameter, einen partiellen Wundverschlusses als Surrogat. Da dies bereits eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation darstellen kann, begrüßen wir dies sehr.</p> <p>Allerdings halten wir die Kopplung des Surrogatendpunkts an einen unmittelbar patient:innenrelevanten Endpunkt für herausfordernd, da damit eine starke Individualisierung der Studie notwendig wird, die aufgrund der Vielfalt der Patien:innenklientel wiederum schwer realisierbar ist.</p> <p>Die Praxisbeispiele halten wir für eher praxisfremd und teilweise für medizinisch nicht sachgerecht (u.a. Therapiesituation 3 (multiple (≥ 5) ulzerierende Wunden unterschiedlicher Größe durch symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom) mit Endpunktrationalisierung 50% Wundflächenreduktion).</p> <p>Wir halten es zudem für positiv, dass der TILI-Score nunmehr als Instrument zur Infektionsdetektion sowie die Perpendicular-Methode akzeptiert werden; allerdings ist nicht nachvollziehbar, dass die automatisierten Messmethoden trotz Vorhandensein validierter Systeme in Zweifel gezogen werden.</p> <p>ad Responsekriterium 15 % der Spannweite der Skala: Wir möchten darauf hinweisen, dass eine Zusatznutzenbetrachtung für sPzW gesetzlich nicht gefordert ist. Die Quantifizierung des Ausmaßes von Effektstärken mit Hilfe statistischer Kenngrößen wie z. B. Cohen’s d und Hedges’ g zur Verdeutlichung der praktischen klinischen Relevanz der Ergebnisse ist somit nicht notwendig. Allerdings ist in den vorzulegenden Studien die Quantifizierung des Ausmaßes von Effektstärken insofern notwendig, als dass der Nachweis benötigt wird, dass der Effekt eine prädefinierte Nicht-Unterlegenheits-Schwelle nicht überschreitet. Wir möchten nochmals anmerken, dass der partielle Wundverschluss auch von Wundorganisationen, wie z.B. der EWMA anerkannt ist.</p> <p>Im Folgenden sind drei Beispiele für Therapiesituationen sowie einer jeweils an-gemessenen Endpunktoperationalisierung dargestellt, die eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation der Patient:innen in diesen Situationen nachweisen:</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Für die Kopplung des partiellen Wundverschluss an einen direkt patientenrelevanten Endpunkt bedarf es der Erhebung des partiellen Wundverschlusses und beispielsweise der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einem geeigneten Instrument. Es ist unklar, was mit einer Individualisierung der Studie gemeint ist.</p> <p>Die in Abschnitt 5.1.3.2.2 erwähnte Responseschwelle wurde so gewählt, da bei einer Änderung von 15 % der Skalenspannweite von einer spürbaren Veränderung für die Patientinnen und Patienten ausgegangen wird. Responderanalysen ab diesem Grenzwert können daher zur Bewertung eines Effekts herangezogen werden. Dieses Vorgehen ist nicht beschränkt auf die Bewertung von Effekten, bei denen eine Aussage zur Quantifizierung (wie beispielsweise bei der Ableitung eines Zusatznutzens) erforderlich ist.</p> <p>Bei den in der Stellungnahme vorgebrachten beispielhaften Operationalisierungen für einen partiellen Wundverschluss, wird nicht klar, inwieweit diese eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation darstellen bzw. inwieweit es sich überhaupt um eine Operationalisierung handelt.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<ul style="list-style-type: none"> • Beispiel 1 und 2: 75% Reduktion der Wundfläche bei UCV nach z. B. 4-8 Wochen Behandlung – meist nur knapp über 30-50%, wenn die Kompression gut durchgeführt wird • Beispiel 3: Es handelt sich um einen palliativen Fall mit einem Basalzellkarzinom, bei dem ein vollständiger Wundverschluss aufgrund der Krankheits-progression und der prognostischen Gegebenheiten nicht erreicht werden kann. <p>(Wong et al. 2012⁷, Lazareth et al. 2012⁸, Stücker et al. 2021⁹).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir möchten entsprechende Überprüfungen und Anpassungen anregen.</p>	
21)	<p>Coloplast GmbH</p> <p>Anmerkung: [...]</p> <p>Anzumerken ist zunächst, dass es einen durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerten Konsens in den einschlägigen Fachkreisen gibt, dass der partielle Wundverschluss für sich allein einen anerkannten Endpunkt darstellt. Chronische Wunden können in verschiedenen Wundheilungsstadien unterschiedlich therapiert werden, weshalb der vollständige Wundverschluss in klinischen Prüfungen nicht immer als primärer Endpunkt erreicht werden kann. Dies gilt insbesondere, wenn Wundprodukte nur zeitlich begrenzt oder temporär angewendet werden. Auf Basis einer systematischen Literaturrecherche konnte gezeigt werden, dass Wunden, die eine Wundflächenreduktion (partieller Wundverschluss) von $\geq 40\%$ für venöse Unterschenkelulzera (VLU) und $\geq 50\%$ für Diabetische Fußulzera nach Woche 4 erreichten, eine signifikant höhere Chance für eine vollständige Abheilung hatten (Lammert et al. 2024).</p> <p>Hinzu kommt, dass eine signifikante Reduktion der Wundfläche auch mit einem reduzierten Infektionsrisiko einhergehen und die Wundheilungsdauer positiv beeinflussen kann und bei Erreichen der entsprechenden Schwellenwerte die Prognose für die Wundheilung verbessert wird (Erfurt-Berge C, Bültmann A, Gerber V, Motzkus M, Münter KC, Dissemond J. Stellenwert klinischer Studien in der Wundversorgung: Eine Stellungnahme der Initiative Chronische Wunden (ICW) e. V. Wundmanagement 2021; 15: 286-291). Daher muss – in Übereinstimmung mit dem untermauerten Konsens der einschlägigen Fachkreise – auch der partielle Wundverschluss als Endpunkt berücksichtigt werden, insbesondere für Konstellationen, in denen Wundprodukte nur temporär angewendet werden¹⁶.</p> <p>[...]</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Siehe Index 19).</p> <p>Die Publikation Lammert 2024 wird in der Diskussion (Kapitel 6) beschrieben.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
22)	<p>Coloplast GmbH</p> <p>Anmerkung: Im Rahmen der Therapiesituation einer großflächigen ($\geq 10 \text{ cm}^2$), schmerzhaften Wunde am Unterschenkel aufgrund einer chronischen venösen Insuffizienz, legen Sie das Responsekriterium 15 % der Spannweite der VAS fest.</p> <p>Die Quantifizierung des Ausmaßes von Effektstärken mit Hilfe statistischer Kenngrößen wie z. B. Cohen's d und Hedges' g zur Verdeutlichung der praktischen klinischen Relevanz der Ergebnisse ist nicht notwendig. Allerdings ist in den vorzulegenden Studien die Quantifizierung des Ausmaßes von Effektstärken insofern notwendig, als dass der Nachweis benötigt wird, dass der Effekt eine prädefinierte Nicht-Unterlegenheits-Schwelle nicht überschreitet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten darum, von der Quantifizierung von Effektstärken mit Hilfe statistischer Kenngrößen abzusehen.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Siehe Index 20).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Phasenspezifische Endpunkte und notwendige Studiendauer		
23)	<p>Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW)</p> <p>Insbesondere Produkte nach Teil 3 der Anlage Va der AM-Richtlinie haben die Zielsetzung einzelne oder mehrere spezifische Prozesse der Geweberegeneration zu beeinflussen. Hierunter fallen u.a. immunologische Aspekte, metabolische Prozesse und milieu-modulierende Einflüsse. Da die Geweberegeneration und Wundheilung keinen singulär geradlinigen Verlauf darstellt, sondern eine phasenunterteilte, überlappende Kombination mehrerer Prozesse, welche individuell oder in Kombination durch Therapeutika adressiert werden, benötigt es nicht nur eine Endpunktausrichtung auf das übergeordnete Ziel des vollständigen Wundverschluss, sondern auch eine adäquate Auseinandersetzung mit der Abbildung geeigneter Prozess- und phasenspezifischer (Zwischen-/Sekundär-)Endpunkte. Hierbei ggf. als kombinierte Endpunkte mit vollständigem Wundverschluss. Ähnlich der komplexen multimodalen Therapie einer malignen Erkrankung führt selten die optimale Adressierung eines Einzelaspekts allein zum durchschlagenden Gesamterfolg, wohl jedoch kann die relevante Verbesserung des Einzelaspekts (z.B. beeinflusst durch ein sonstiges Produkt der Wundversorgung) unter multiplen nicht-optimalen Versorgungsaspekten maskiert werden und in einem neutralen Gesamteffekt münden, der den positiven Teilaspekt der Intervention verkennt. Teilweise wurde dieser Aspekt bereits auf den Seiten 18 und 19 im Sinne der „Endpunktoptimalisierung“ angesprochen, wobei hier jedoch nur spezifisch die Flächenreduktion (partieller Wundverschluss) in Kopplung mit patientenrelevanten Endpunkten angesprochen wird. Weitere phasenspezifische Endpunktkombinationen sollten eruiert werden.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u></p> <p>In Abschnitt 5.1.4.6 wurde die geforderte Studiendauer spezifiziert und näher begründet.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
24)	<p>Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW)</p> <p>Anmerkung: [...]</p> <p>Insbesondere diese lokaltherapeutischen Interventionen adäquat abzubilden und somit den Gesamteffekt phasengerechter Interventionen auf das Gesamt-Outcome darzustellen, z.B. im Sinne belastbarer, valider und zu empfehlender Surrogatendpunkte oder der Konstruktion sinniger Composite-Endpunkte, muss ein nahegelegenes Ziel in der Zukunft sein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Differenzierte Darstellung der Aspekte einer guten Lokalthherapie, z.B. unter Zuhilfenahme einschlägiger, publizierter und weit verbreiteter Therapiekonzepte und -prinzipien, wie beispielsweise dem MOIST-Konzept: [...]</p> <p>Im Rahmen dessen genauere Auseinandersetzung mit der Eignung von kombinierten Endpunkten („composite endpoints“) für diesen Aspekt und passenden Studiendesigns als mögliches Endpunktinstrument.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).</p>
25)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Ein zweiter Aspekt ist die Studiendauer, für die generell für den Endpunkt der Wundheilung ≥ 6 und für den partiellen Wundverschluss ≥ 3 Monate gefordert werden. In Wund-studien kann die Studiendauer je nach medizinischer Fragestellung, Indikation und Intervention variieren (Lammert et al. 2024²). Die Dauer der Studie sollte dabei neben den o.g. Faktoren auch an die zu erhebenden Endpunkte angepasst sein (Diener et al. 2024³). So ist zwar eine längere Studiendauer theoretisch machbar, erhöht aber auch die Komplexität, das Risiko der Dropouts und führt zu einer deutlichen Kostensteigerung, ohne weiteren Erkenntnisgewinn.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
26)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Der Bericht führt aus: „regelmäßig erhobenen Endpunkte“. Chronische Wunden können in verschiedenen Wundheilungsstadien unterschiedlich therapiert werden, nicht immer kann in klinischen Studien der Wundverschluss als primärer Endpunkt erreicht werden, dies gilt insbesondere, wenn Wundprodukte nur zeitlich begrenzt oder temporär angewendet werden. Auf Basis einer systematischen Literaturrecherche konnte gezeigt werden, dass Wunden, die eine Wundflächenreduktion (partieller Wundverschluss) von $\geq 40\%$ für venöse Unterschenkelulzera (VLU) und $\geq 50\%$ für Diabetische Fußulzera nach Woche 4 erreichten eine signifikant höhere Chance für eine vollständige Abheilung hatten (Lammert et al. 2024).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In begründeten Fällen können je nach Therapieziel und Zweckbestimmung auch andere Endpunkte bewertet werden.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).</p>
27)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Der Bericht führt aus: „Vollständiger Wundverschluss und Vermeidung eines Rezidivs - Heilung“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Im Fall chronischer Wunden, ist auf Grund der Multimorbidität der Patientin-nen in vielen Fällen keine (Wund-) Heilung möglich. Lediglich der partielle oder vollständige Wundverschluss können erreicht werden. Als Ausnahme werden im Rapid Report „ggf. palliative Behandlungssituationen“ angegeben. Dies gilt aber auch für nur temporär angewendete Wundprodukte (Lammert et al. 2024²), wie z.B. antimikrobielle Wundverbände, die bei Wunden mit lokalen Infektionszeichen nur temporär angewendet werden, um die lokale Wundinfektion zu therapieren, die zu einer verzögerten Wundheilung führen kann. So empfiehlt die EWMA die Anwendung alternativer Endpunkte bei nicht-heilenden Wunden, wie z.B. die Wundflächenreduktion (Gottrup et al. 2010⁵). Wir bitten, dies entsprechend zu berücksichtigen und zu ergänzen.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
28)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Vollständiger Wundverschluss und Vermeidung eines Rezidivs – Heilung Der Bericht führt aus, dass „<i>dieser Endpunkt [...] somit patientenrelevant [ist] und [...] in jeder klinischen Studie in diesem Therapiegebiet erhoben werden [sollte]</i>“.</p> <p>Wir möchten darauf aufmerksam machen, dass es eine Vielzahl an Wundaufgaben gibt, deren primäres Therapieziel (und damit die medizinische Zweckbestimmung des Medizinprodukts) mitnichten der vollständige Wundverschluss ist. Diese Produkte, für die auch das vorliegende Bewertungsverfahren relevant ist, werden vielmehr z.B. zur antimikrobiellen Intervention eingesetzt – und so-mit auch nur über einen kurzen Zeitraum hinweg. Nach Erreichen des Therapie-ziels wird entsprechend dem „Step-Down“-Prinzip diese Therapie wieder durch eine Standardwundversorgung ersetzt. Das Verlangen des Endpunktes Wund-verschluss, selbst eines partiellen Wundverschlusses, ist hier nicht zielführend und eine entsprechende RCT über drei bis sechs Monate würde keinen Zusatznutzen für die Patient:innen nachweisen (Erfurt-Berge et al. 2021¹).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten um entsprechende Anpassungen.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).</p>
29)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Der Bericht führt aus: „minimale Gesamtstudiendauer von 6 Monaten..., sollten aber 3 Monate nicht unterschreiten“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Diese generelle Vorgabe der Studiendauer ist nicht zielführend, da sich die Studiendauer aus dem primären Endpunkt und der zu untersuchenden Prozedur ergibt. Daher sollten Abweichungen in wissenschaftlich zu begründenden Fällen möglich sein und akzeptiert werden können. Die Studiendauer sollte angemessen und verhältnismäßig sein. Siehe hierzu insbesondere Anmerkungen zu 5.1.4.5.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
30)	<p>Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW)</p> <p>Wie im Rapid Report dargelegt ist die Erstellung eines entsprechenden Frameworks bzw. empfehlender Richtlinien (ähnlich den ICH-Guidelines) für die Durchführung von klinischen Studien in der Wundbehandlung wünschenswert und dringend notwendig. Diese muss dabei aber die zentralen Therapieaspekte einer guten holistischen Behandlung adäquat adressieren. Die systemische Therapie der Grunderkrankung ebenso wie die spezifische, phasenadaptierte Lokalthherapie der modernen Wundbehandlung. Während ein großer Fokus auf das Studiendesign des ersten Aspekts und übergeordneter Studienziele gelegt wird, fehlt es vorrangig an einer strukturierten Fokussierung auf die Relevanz und Untersuchung der optimalen Lokalthherapie. Ohne jeden Zweifel ist die optimale Therapie der Grundproblematik (Blutzuckerkontrolle, Revaskularisation, Druckentlastung, u.a.) das Fundament, auf dem eine jede Behandlung fußt und am Ende einer als wertvoll zu bewertenden holistischen Therapie muss ein patientenrelevanter Endpunkt (Wundverschluss, Verbesserung der Lebensqualität, Rezidivprophylaxe) stehen. Die teilweise klinisch höchst-relevanten Effekte phasenspezifischer, vorübergehender Interventionen (z.B. Infektoresolution oder Gewebeaufbau zur Flächen- oder Tiefenreduktion) gehen dabei in den aktuellen Designs zu oft in der studientechnischen Abbildung der Gesamtkomplexität einer holistischen Therapie verloren. Dieser Missstand muss genauer adressiert werden und es müssen gemeinsame Lösungen gefunden werden, um alltagsgeprüfte Therapien wie die antiseptische Lokalthherapie, ähnlich dem Prozess der Vakuumversiegelungstherapie, zu klarifizieren und aus dem Graubereich herauszubewegen.</p> <p>Hierfür benötigt es aus unserer Sicht eine noch weitere Konkretisierung der bisherigen erarbeiteten Ergebnisse mit einem offenen Diskurs aller relevanten Fachbereiche, Professionen, Expertisen und Stakeholder und einer Festschreibung von Vorgaben zur Lösung der aufgeführten Studienmängel im Sinne eines Frameworks.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
31)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Studiendauer Sie führen hier aus, dass auch patient:innenrelevante Endpunkte – hier: partieller Wundverschluss - vorliegen können, die eine kürzere Studiendauer nahe-legen. Dabei sollte die Studiendauer aber drei Monate nicht unterschreiten. Wir halten diese Ausführungen für missverständlich zu den vorhergehenden Ausführungen. Auch die angeführte Nachbeobachtungsphase ist nur unzureichend spezifiziert. Erwartbar wird in einer klinischen Situation möglicherweise ein Hall-Thornton-Effekt auftreten. Wenn die Nachbeobachtungsphase etwa durch eine telemedizinische Sprechstunde unter Einbindung der behandelnden Ärzte stattfindet, kann dies Kosten reduzieren. Uns erschließt sich nicht, aus welchen Gründen dies in einer Studie umgesetzt werden soll. Das BfArM hat z.B. Compassionate Use-Programme implementiert, die eine komplexitäts- und aufwandsreduzierte Umsetzung erlauben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir möchten eine Anpassung anregen, derzufolge die minimale Gesamtstudiendauer grundsätzlich drei Monate beträgt. In begründeten Fällen und bei entsprechender Fragestellung, medizinischem</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
32)	<p>Coloplast GmbH</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für Studien mit dem Therapieziel eines vollständigen Wundverschlusses legen Sie eine minimale Gesamtstudiendauer von sechs Monaten für die Zeit des zu erwartenden Wundverschlusses, einschließlich für die Nachbeobachtung, (Nachhaltigkeit des Wundverschlusses), fest.</p> <p>Die Studiendauer von sechs Monaten ist praxisfern und nicht zielführend. In Wundstudien kann die Studiendauer je nach medizinischer Fragestellung, Indikation und Intervention variieren (Lammert A. et al. 2024). Die Dauer der Studie sollte dabei neben den genannten Faktoren auch an die zu erhebenden Endpunkte angepasst sein (Diener H et al. 2024). So ist zwar eine längere Studiendauer theoretisch machbar, erhöht aber auch die Komplexität, das Risiko der Dropouts der Teilnehmer und führt ohne weiteren Erkenntnisgewinn zu einer deutlichen Kostensteigerung.</p> <p>Selbiges gilt auch für die Gesamtstudiendauer von drei Monaten für solche Studien, die einen partiellen Wundverschluss zum Therapieziel haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir möchten eine Anpassung der minimalen Gesamtstudiendauer für Studien mit dem Therapieziel eines vollständigen Wundverschlusses von 3 Monaten anregen.</p> <p>Für Studien mit dem Therapieziel eines partiellen Wundverschlusses sollte die minimale Gesamtstudiendauer nicht mehr als 2 Monate betragen.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u></p> <p>Siehe Index 23).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
33)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.</p> <p>Zitat: „Bei Studien mit dem Therapieziel einer deutlichen Verbesserung (partieller Wundverschluss gekoppelt an einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt) können kürzere Gesamtstudiendauern ausreichend sein, sollten aber 3 Monate nicht unterschreiten.“</p> <p>Anmerkung: Die Gesamtstudiendauer und insbesondere auch die Interventionszeit kann deutlich unter drei Monaten liegen, wenn sich der Therapiezweck auf intermediäre, kurzzeitige Studienziele bezieht, beispielsweise die Behandlung einer akuten Infektion oder die Reduktion von Wundschmerzen. Hier ist das Therapieziel nicht die Wundheilung, sondern die unmittelbare Verbesserung der Lebensqualität und die Abwendung von Komplikationen. Damit ist die Wundheilung auch kein zweckmäßiger Endpunkt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Entsprechend differenzieren.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).</p>
34)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.</p> <p>Zitat: „Hierfür wird eine minimale Gesamtstudiendauer von 6 Monaten angenommen.“</p> <p>Anmerkung Siehe auch vergleichbaren vorausgehenden Kommentar: bei intermediären Punkten, die in kurzzeitigen Phasen zu erreichen sind, beispielsweise Schmerzreduktion oder Wundinfektion ist ein Studien-Beobachtungs-Zeitraum von sechs Monaten unsachgemäß. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Intervention mit ihren Effekten kurz ist und damit der lange Verlauf im Beobachtungs-Zeitraum gar nicht dieser Intervention zugeschrieben werden kann.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).</p>
35)	<p>Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie e. V. (DGPL)</p> <p>Die in den Studien verwendeten Endpunkte sollten am Therapieziel und der Zweckbestimmung der zu prüfenden Wundtherapie orientiert sein, da nicht immer ein Wundverschluss möglich oder primäres Therapieziel ist (z.B. palliativ oder antimikrobielle, zeitlich begrenzte lokale Therapie).</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
36)	Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie e. V. (DGPL) Die Studiendauer (> 3 oder > 6 Monate) sollte sich auch aus der Fragestellung ergeben und sollte in begründeten Fällen auch abweichen können.	<u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).
37)	Deutscher Wundrat e. V. Eine sechsmonatige Studiendauer mit langer Nachbeobachtungszeit ist sowohl für Sponsoren und Studienzentren als auch für die Patienten kaum realisierbar. Eine dreimonatige Dauer unter den beschriebenen Bedingungen wäre eine gangbare Alternative.	<u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 23).

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Schmerz		
38)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Schmerz Der Endpunkt Schmerz ist patient:innenrelevant. Bei Patient:innen mit chronischen Wunden sind Schmerzen oft eine Kombination aus chronischem Schmerz und akutem Schmerz (z. B. beim Wundauflagenwechsel). Vorliegend wird der Faktor Schmerz auf den Verbandwechsel des Wundverbandes beschränkt. Diese Betrachtung ist nach unserer Auffassung leider eindimensional, da bei chronischen Wunden auch ein chronischer Schmerz bei Betroffenen vorliegen kann. Dieser nimmt Einfluss auf die Lebensqualität und belastet insbesondere in Vorbereitung auf den Verbandwechsel großen mentalen Stress. Als generische Instrumente stehen solche zur Verfügung, die auf einfachen Skalen wie einer VAS (Visuelle Analog-Skala), numerischen Rating-Skalen (NRS) oder auch Likert-Skalen basieren. Mit multidimensionalen Instrumenten können zudem verschiedene Teilaspekte des Schmerzes erfasst werden. Für die in den Studien eingesetzten Instrumente muss die Validität zuvor nachgewiesen sein. Als Beispiel für ein generisches Instrument zur patient:innenberichteten Messung der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch Schmerz sei auf den Brief Pain InventoryShort Form (BPI-SF) hingewiesen. Der BPI-SF entstammt hingegen der Krebstherapie und ist kein im Wundbereich bisher eingesetzter Score.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten um entsprechende Anpassungen und Aufnahme von VAS und/oder NRS.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Entgegen der Argumentation der Stellungnehmenden, wird im Rapid Report nicht beschrieben, dass Schmerzen auf Verbandwechsel beschränkt sind. Der Wundauflagenwechsel wird lediglich als Beispiel aufgeführt. Schmerzen sollten als patientenberichtete Endpunkte erhoben werden. Im Rapid Report wird beschrieben, dass hierzu einfache Skalen wie einer VAS (Visuelle Analog-Skala), numerischen Rating-Skalen (NRS) oder auch Likert-Skalen zur Verfügung stehen. Es ist richtig, dass der BPI-SF ursprünglich für die Indikation Krebs entwickelt wurde. Jedoch ist der BPI-SF indikationsübergreifend geeignet, Schmerzen zu messen.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
39)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V. 5.1.3.2.3 (S 22)</p> <p>Anmerkung: Erhebungszeitpunkte Die Erhebungszeitpunkte und -instrumente sind nicht praxisnah und operationalisierbar. Patient:innentagebücher zur Schmerzdokumentation im Bereich der Wundversorgung erscheinen zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Wundauflage zweifelhaft zielführend zu sein. Für die begleitende Evaluation einer Schmerz-medikation ist dies durchaus etabliert: https://www.nhsfife.org/me-dia/avwdkdr/pain-diary.pdf. Eine vollständige Dokumentation über verschiedene Versorgungsbereiche hinweg bei multimorbiden Patient:innen stellt sicher weitere Herausforderungen dar und ist deutlich unpraktikabel. Das erwähnte Instrument zur Schmerzerfassung in der Krebstherapie (Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)) ist bisher in der Wundtherapie nicht gebräuchlich. Auch die Detailtiefe und Frequenz dieser Form der Schmerzerfassung sind so bisher in der Wundtherapie nicht üblich. In der Wundversorgung sollte Schmerzen vorher, dazwischen und nachher erfasst und dokumentiert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten um entsprechende Anpassungen.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Siehe Index 38). Die Erhebung von Schmerzen sollte an den zeitlichen Verlauf des Schmerzes angepasst werden und der Zeitpunkt der Schmerzerfassung begründet werden. Im Studienprotokoll sind eine sinnvolle Operationalisierung sowie adäquate Erhebungszeitpunkte festzulegen.</p>
40)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e.V</p> <p>Zitat: „Des Weiteren sollte Schmerz – je nach klinischer Situation – für eine umfassende Beurteilung nicht ausschließlich in der Ruhephase der Patientinnen und Patienten erhoben werden, sondern auch bei Bewegung.“</p> <p>Anmerkung Es ist richtig, dass der Wundschmerz nicht nur in Ruhe erhoben wird, sondern auch unter Belastung. Neben der Bewegung zählt hierzu aber auch der Schmerz bei Bandwechsel und ggf. weiteren therapeutischen Maßnahmen. Dieser sollte mit erhoben werden. Im Übrigen gilt es auch den Zeithorizont der Schmerzbestimmung zu standardisieren sowie festzulegen, ob ein mittlerer Schmerz oder ein Schmerz-Maximum (PP NS) erfasst wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung wie benannt.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Im Rapid Report wird beschrieben, dass Schmerzen eine Kombination aus chronischem und akutem Schmerz (z. B. beim Wundauflagenwechsel) sein können. Für Endpunkte, die in Studien erhoben werden, gilt übergreifend, dass im Studienprotokoll eine sinnvolle Operationalisierung sowie adäquate Erhebungszeitpunkte festgelegt werden müssen.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe		
41)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V. 5.1.3.2.8 (S. 24)</p> <p>Anmerkung: Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe Der Bericht führt aus: „Ziele zur sozialen Teilhabe oder zu Aktivitäten des täglichen Lebens sind schwer übergreifend für alle Patientinnen und Patienten zu definieren. Daher kann es sinnvoll sein, für jede Patientin und jeden Patienten individuelle Ziele zu vereinbaren.“ Wir möchten darauf hinweisen, dass es in der Praxis nicht operationalisierbar ist, individuelle Ziele für jede:n Patient:in festzulegen und diese nachzuhalten. Zudem bleibt unerklärt, wie individuelle Ziele mit Hinblick auf die vorgesehene Maßgabe der doppelten Verblindung umsetzbar wären.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten um Berücksichtigung der relativen Relevanz des Wundverschlusses für den Zugewinn an sozialer Interaktion – und entsprechend um die Berücksichtigung dieses Wechselspiels zwischen primären und sekundären Endpunkten.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Es ist unstrittig, dass die Vereinbarung patientenindividueller Ziele zur sozialen Teilhabe oder zu den Aktivitäten des täglichen Lebens in der Studiendurchführung herausfordernder ist als die Festlegung übergreifender Ziele. Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden sind jedoch in ihren körperlichen Fähigkeiten und Bedürfnissen sehr heterogen, so dass die Vereinbarung individueller Ziele sinnvoll sein kann. Die Verblindung von Prüffärztinnen / -Ärzten, Studienteilnehmenden und Endpunkterheberinnen / -erhebenden kann trotz Festlegung individueller Ziele aufrechterhalten werden.</p>
42)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V. Zitat: Tabelle 2: In Studien zur Behandlung chronischer Wunden erhobene Endpunkte: „Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen täglichen Aktivität“</p> <p>Anmerkung: Die Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen täglichen Aktivität ist häufig kein geeigneter Parameter, weil eine komplette Wiederherstellung im Lichte der Wundkrankung oft möglich ist. Das Ausmaß der Verbesserung einer entsprechenden Funktionsfähigkeit ist als Endpunkt daher ebenfalls in Betracht zu ziehen.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> In Tabelle 2 in Abschnitt 5.1.3 sind Beispiele für Operationalisierungen aufgeführt, wie sie in Studien im Therapiegebiet chronische Wunden erhoben werden. Die Anforderungen an die Erhebung von Endpunkten zu Aktivitäten des alltäglichen Lebens und der sozialen Teilhabe sind in Abschnitt 5.1.3.2.8 beschrieben.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Vollständiger Wundverschluss		
43)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.</p> <p>Zitat: „Das Erreichen eines vollständigen und nachhaltigen Wundverschlusses entspricht einer Heilung der Erkrankung.“</p> <p>Anmerkung: Bei chronischen Wunden liegt regelhaft eine chronische, oft irreparable pathologische Gewebesituation vor. Nach vollständigem Wundverschluss kann daher immer noch nicht von einer Heilung der Wundkrankung gesprochen werden.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Grundsätzlich ist nicht davon auszugehen, dass sich das Gewebe nach einem Wundverschluss wieder vollständig regeneriert.</p> <p>Für den vorliegenden Rapid Report wird ein vollständiger und nachhaltiger Wundverschluss dennoch als Heilung der chronischen Wunde angesehen.</p>
44)	<p>Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V.</p> <p>Auch die Situation einer nicht-heilenden Wunde z.B. bei ausgeprägter Dermatosklerose bei fortgeschrittener chronisch venöser Insuffizienz sollte beachtet werden. Gerade spezialisierte Wundzentren sehen nicht selten Patienten in einer solchen Situation, in der nicht der endgültige Wundverschluss für den Patienten im Vordergrund steht, sondern die Linderung von Schmerzen, das Exsudatmanagement und die Teilhabe am Alltagsleben.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Es wird im Rapid Report dargelegt, dass ein Nutzen auch mit anderen Endpunkten als dem vollständigen Wundverschluss begründet werden kann. Jedoch sollte der vollständige Wundverschluss immer miterhoben werden.</p>
45)	<p>Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V.</p> <p>Aspekte zu Situationen, in denen eine vollständige Wundheilung nicht mehr als realistisch gesehen werden kann, sollten mit beachtet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung z.B. anhand von [8] Dissemond et al. Wundbehandlung ohne kurative Zielsetzung. Dermatologie 2022. https://doi.org/10.1007/s00105-022-04973-y</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Im Rapid Report ist Abschnitt 5.1.3.2.1 beschrieben, dass der vollständige Wundverschluss bei den meisten Wundentitäten das primäre Behandlungsziel darstellt. Als Ausnahme wurde beispielhaft palliative Behandlungssituationen beschrieben. Diese Nennung schließt das Vorliegen weiterer Ausnahmen nicht aus.</p>
Fragestellung		
46)	<p>Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie e. V. (DGPL)</p> <p>Wir sind nicht der Meinung, dass pro randomisierte kontrollierte Studie nur eine Fragestellung berücksichtigt werden kann. Vielmehr sollte es auch angesichts der Aufwändigkeit der Studien möglich sein, in einer Studie mehrere Fragestellungen zu prüfen.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Generell sollte einer klinischen Studie eine Fragestellung zugrunde liegen, um die Ziele der Studien zu definieren. Dies schließt nicht aus, dass in der Fragestellung beispielsweise verschiedene Zielpopulationen oder verschiedene Vergleichsinterventionen festgelegt werden.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Informationsbeschaffung		
47)	BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V. Neben nationalen Leitlinien sollten somit auch Europäische Experten-/Konsensuspapiere, z.B. der EPUAP oder der EWMA, sowie die NICE Guidance (UK) zur Wundtherapie im Report berücksichtigt werden.	<u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Im Rapid Report ist die zugrunde liegende Literatur (darunter Dokumente der EWMA, der EPUAP sowie dem NICE) transparent aufgelistet.
Patientenpopulation		
48)	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V. – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin Da es sich bei Patienten mit chronischen Wunden oftmals um ältere Menschen handelt muss von einer zusätzlich hohen drop out Rate ausgegangen werden, die eine entsprechende Anpassung der Probandenzahl erfordert.	<u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Es gilt als eine allgemeingültige Anforderung bei der Studienplanung, im Falle einer erwartbar hohen Anzahl an Patientinnen und Patienten, für die im Studienverlauf keine ausreichende Datenerhebung möglich sein wird (Drop-out), dieses bei der Fallzahlplanung zu berücksichtigen.
49)	Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie e. V. (DGPL) Auf Grund der Multimorbidität der Menschen mit chronischen Wunden besteht ein sehr hohes Dropout-Risiko, was bei der Definition und Interpretation des Follow-up zur Rezidivvermeidung berücksichtigt werden sollte.	<u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Siehe Index 48).
50)	Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. Anmerkung: Es gibt eine Reihe von Faktoren (z. B. die sich verändernde Durchblutungssituation), welche für die Wundheilung prognostisch bedeutend sind. Vorgeschlagene Änderung: Wir empfehlen, variable Prognosefaktoren (z. B. ABI, durchblutungsfördernde Maßnahmen oder HbA1c) für die Heilung chronischer oder schwer heilender Wunden zu Beginn und im Verlauf längerer RCTs zu erheben und zu berichten, um den Erfolg der Randomisierung und eine mögliche Ungleichbehandlung der Gruppen beurteilen zu können.	<u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Generell gilt, dass der Erfolg der Randomisierung nicht an den im Studienverlauf erhobenen Prognosefaktoren, sondern an den Patientencharakteristika zu Studienbeginn einschätzbar ist. Die relevanten Patientencharakteristika sollten im Studienprotokoll definiert sein. Relevante Parameter für die Therapiesteuerung sollten im Studienverlauf erhoben und dokumentiert werden.

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Surrogatvalidierung		
51)	<p>Schwarzkopf, Andreas</p> <p>Anmerkung</p> <p>Eine Korrelation kann zweifelsfrei nur nachgewiesen werden, wenn sowohl Zwischenergebnisse (teilweiser Wundverschluss) als auch Endergebnisse (vollständiger Wundverschluss) erfasst werden, woraus sich Konstanten ergeben sollten, die beim Zwischenergebnis erhoben werden können und dann – weil eben konstant – den weiteren Verlauf bis zum Endpunkt Wundverschluss vorhersagen lassen. Eben dies wird in Quelle 1 des Reports beschrieben. S. 41</p> <p>Keins der genannten Fallbeispiele bezieht sich auf die Wundbehandlung. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass solche Beispiele nur im Ausnahmefall gelingen können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ergänzung zu Fall 3: Beziehen sich Interventionen auf eine definierte Wundphase, kann das Erreichen derselben auch als Endpunkt gewertet werden. Antimikrobielle Wundaufgaben beispielsweise verlieren mit Erreichen der Reinigungsphase ihre Bestimmung (Medizinprodukte-Betreiberverordnung - MPBetreibV). Ein Erreichen von überwiegend Granulationsgewebe wäre bei einer antimikrobiellen Intervention sowohl Zwischenergebnis (bezogen auf den gesamten Prozess der Wundheilung) wie auch Endpunkt (Erreichen der Bestimmung). Die Beurteilung des Verlaufs kann digital mit einer ausgereiften Hard- und Software für Wundbeurteilungen erfolgen und damit ist eine unabhängige, reliable Dokumentation gegeben.</p> <p>Neben der Studienlage können auch naturwissenschaftliche Daten und in vitro-Daten im Sinne einer strengen, plausiblen, nachvollziehbaren Ableitung beigezogen werden, um die zu erwartende Wirkung zu begründen und ggf. mögliche Nebenwirkungen zu beschreiben.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u></p> <p>Allgemein ist ein Surrogatendpunkt ein Endpunkt, der anstatt eines eigentlich interessierenden, patientenrelevanten Endpunkts verwendet wird, um Aussagen früher und einfacher zu erhalten. Die im Rapid Report beschriebene Surrogatvalidierung bezieht sich auf den Endpunkt partieller Wundverschluss als Surrogat für andere patientenrelevante Endpunkte. In den auf S. 41 des Rapid Report genannten 3 Kriterien werden Situationen beschreiben, in denen eine Validität auch ohne eine Surrogatvalidierungsstudie anerkannt werden kann. Diese Kriterien gelten auch für die im Rapid Report beschriebene Surrogatvalidierung für den Endpunkt partieller Wundverschluss.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Übertragbarkeit		
52)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Übertragbarkeit von Studienergebnissen zwischen Wundentitäten bzw. Interventionen Im Rapid-Report werden allein vier chronische Wundentitäten beschrieben, von weiteren chronischen Wundentitäten ist die Rede (Kapitel 5.1.2.2, S. 10-13). Des Weiteren werden zum Nachweis des klinischen Nutzens von Wundauflagen klinische Studien nach Pharmakriterien verlangt (RCT, Verblindung, Überlegenheitsstudie etc., Real World Evidence wird nicht akzeptiert). Der Unterschied ist jedoch, dass die Indikation bei Medikamenten meist auf die Behandlung einer bestimmten Patient:innenpopulation beschränkt ist und so der gezielte Nachweis einer Überlegenheit der neuen medikamentösen Therapie zu der derzeit gültigen Standardtherapie erbracht werden kann. Dies ist bei Medizinprodukten in der Wundversorgung nicht der Fall. Die Komplexität ist deutlich höher (vgl. individuelles Therapieziel, Behandlung der Grunderkrankung, ambulante Versorgung etc.) und ein einheitliches Studiendesign über alle Indikationen und Wundtypen ist, wie im Rapid Report beschrieben, nur mit Einschränkungen möglich (5.1.4.3., S. 33-34) und muss reichlich überlegt werden. Dies hat zur Konsequenz, dass selbst wenn in eine solche klinische Studie investiert wird, ein Erfolg der Studie, nicht unbedingt zu einer Kostenerstattung für alle chronischen Wundentitäten führt, wenn für jede Wundentität pro Wundaufgabe eine RCT im ambulanten Bereich verlangt wird. Kennzeichen verschiedener Entitäten chronischer Wunden ist eine anhaltende Entzündung und verzögerte Abheilung (Lazaro et al. 2016¹⁸; Meloni et al. 2024¹⁹). Während die Begleittherapie (z.B. Druckentlastung oder Kompressionstherapie) je nach der zugrundeliegenden Grunderkrankung variieren kann, kann die lokale Wundtherapie gleich sein und das gleiche medizinische Therapieziel verfolgen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten um Reevaluation sowie entsprechende Korrekturen.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> In Abschnitt 5.1.4.7 wird der methodische Ansatz zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen zwischen Wundentitäten bzw. Interventionen beschrieben.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
53)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.</p> <p>Zitat: „Der methodische Ansatz zur Prüfung von Übertragbarkeit von Evidenz besteht darin, anhand der Evidenz zu einer teilweise abgewandelten Fragestellung (z. B. andere Intervention; andere Population) nachzuweisen, dass eine hinreichende Ähnlichkeit in den für Nutzen und Schaden relevanten Effekten vorliegt.“</p> <p>Anmerkung: Dem Verfahren der Evidenz – Übertragung auf andere Wundentitäten ähnlicher Art ist zuzustimmen. Allerdings sollten die Ähnlichkeitskriterien in Abhängigkeit von der jeweiligen Wundart definiert und deren Ähnlichkeit an den Erkrankungskollektiven quantitativ abgeprüft werden.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Die Möglichkeit einer Übertragbarkeit von Studienergebnissen ist in Abhängigkeit der zur Verfügung stehenden Evidenz zu den interessierenden Wundentitäten bzw. Interventionen abzuwägen.</p>
Verblindung		
54)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Dies betrifft u.a. die ausschließliche Forderung nach verblindeten RCTs. Bei Wundauflagen / Sonstigen Produkten zur Wundbehandlung ist im Gegensatz zu Arzneimitteln nur in Ausnahmefällen eine Verblindung möglich, da sich Wundverbände meist optisch deutlich unterscheiden. Das vorgeschlagene Prozedere zur verblindeten Erhebung ist in der Praxis klinischer Studien nicht realisierbar.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Die Anforderungen an die Verblindung wurden in Abschnitt 5.1.4.3 spezifiziert.</p>
55)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Der Bericht führt aus: „RCTs ..., verblindet.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Auf Grund der Heterogenität der Wundprodukte ist eine Verblindung im Gegensatz zu Arzneimitteln i.d.R. nicht möglich. Wir möchten bitten, dies zu berücksichtigen. Siehe hierzu insbesondere Anmerkungen zu 5.1.4.2.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 54).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
56)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Randomisierung</p> <p>Der Wunsch nach Stratifizierung und Doppelverblindung ist in diesem Anwendungsgebiet praktisch kaum umsetzbar, "Verblindungsvorschläge" an Patient:innen sind tatsächlich nicht praktikabel (s. hierzu auch Anmerkungen zu 5.1.4.2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir möchten anregen, auch die Untersucherverblindung zu akzeptieren (Notwendigkeit Bewertungskomitee).</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 54).</p>
57)	<p>BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.</p> <p>Anmerkung: Verblindung</p> <p>Die Vorschläge zu einer „adäquaten Verblindung“ des Studienpersonals und der Patient:innen sind sehr komplex, unverhältnismäßig und im Alltag einer klinischen Studie praktisch nicht realisierbar.</p> <p>[...]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten um entsprechende Anpassungen bzw. Präzisierungen unter Berücksichtigung der Verhältnismäßigkeit der Studienanforderungen.</p> <p>So könnten bspw. alternative Ansätze entwickelt werden, die die Objektivität der Studienergebnisse gewährleisten, ohne die Praktikabilität und Qualität der Behandlung zu beeinträchtigen. Dies könnte beispielsweise durch unabhängige Gutachter, standardisierte Beurteilungskriterien oder die Kombination objektiver und subjektiver Endpunkte erfolgen.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 54).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
58)	<p>Coloplast GmbH</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das Erfordernis, eine Verblindung von Patientinnen und Patienten, des Studienpersonals und der Endpunkterheberinnen und -erhebern durchzuführen, ist unverhältnismäßig und in der Praxis nicht umsetzbar.</p> <p>Während die Verblindung bei pharmakologischen Studien durch die Einnahme von gleichartigen Placebos einfach möglich ist, setzt eine Verblindung bei Medizinprodukten wie beispielsweise Wundaufgaben voraus, dass diese rein optisch nicht zu unterscheiden sind. Dies ist nur in seltenen Fällen gegeben. Die einfache Verblindung des Patienten könnte zwar durch eine zusätzliche Abdeckung der Wundaufgabe durch Nutzung eines Sekundärverbands oder Sichtschutzes erreicht werden. Die zusätzliche Abdeckung würde aber einen zusätzlichen Effekt auf die Produkteigenschaften entfalten (z. B. Aufnahme von Exsudat durch zusätzlichen Druck) und könnte das Ergebnis verfälschen (15K. Kröger*, B. Assenheimer, A. Bültmann, V. Gerber, H. D. Hoppe, A. Schwarzkopf; Wundversorgung auf dem Niveau einer S3-Leitlinie– Und was nun?; Wund Management 06/2012 S. 252-254).</p> <p>[...]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten darum, auf das Erfordernis der Doppelverblindung zu verzichten.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u></p> <p>Siehe Index 54).</p>
59)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.</p> <p>Zitat:</p> <p>„Es sollten sowohl Patientinnen und Patienten, Studienpersonal und Personen zur Endpunkterhebung verblindet werden.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Verblindung von Patienten und Patienten bei Endpunkterhebungen ist in keiner Weise möglich, wenn topische Wundtherapeutika gegen „Best Standard of Care“ verglichen werden. Hier ist aus Patientensicht ein hoher Augenschein für den jeweiligen Therapiearm gegeben. Während Arztberichtete Endpunkte durch unabhängige, verblindete Reviewer evaluiert werden können, entfällt diese Option beim Patienten und sollte die Studie trotzdem akzeptiert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Patientinnen und Patienten“ streichen</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u></p> <p>Siehe Index 54).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
60)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.</p> <p>Zitat: „Allgemein führt eine fehlende Verblindung von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, behandelnden Ärztinnen und Ärzten sowie Endpunkterheberinnen und -erhebem zu potenziell verzerrten Ergebnissen in klinischen Studien.“</p> <p>Anmerkung Dieser Satz gilt ausschließlich für Bewertungen durch externe Personen, nicht aber durch den Patienten selbst. Er sollte in dieser Form nicht verwendet werden, da damit Patientenberichtete Endpunkte von der Erhebung ausgeschlossen wären – ein Widerspruch auch innerhalb des vorliegenden Dokumentes.</p>	<p><u>Keine Änderung im Rapid Report:</u> Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte wie z. B. Schmerz ist auch bei einer Verblindung der Patientinnen und Patienten möglich. Eine verblindete Erhebung ist sogar von großer Relevanz, weil diesem Endpunkt ein subjektives Empfinden der Patientinnen und Patienten zugrunde liegt, welches stark durch psychologische Faktoren beeinflussbar ist.</p>
61)	<p>Kerecis Deutschland GmbH</p> <p>Anmerkung: [...]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es sollte gewürdigt werden, dass eine Verblindung bei vergleichenden Studien an chronischen Wunden sehr herausfordernd sein kann, nicht mit Prüfungen zwischen Pharmaka vergleichbar ist, aber bei nicht-Verblindung eine konkrete Begründung erforderlich ist.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 54).</p>
Vergleichstherapie		
62)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.</p> <p>Zitat: „Die Vergleichstherapie in einer Studie sollte die Standardbehandlung für das Behandlungsstadium der jeweiligen chronischen Wunde gemäß dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse abbilden.“</p> <p>Anmerkung: Dem ist grundsätzlich zuzustimmen, es sollte allerdings im Arm der Standardbehandlung möglichst eine patientenindividuelle Therapie statt eines strikt standardisierten Protokolls eingesetzt werden – etwa bei Mitbehandlung von Komorbidität.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Die Anforderung an die Prüfintervention, die Vergleichstherapie und die Begleitbehandlungen wurde in Abschnitt 5.1.4.5 spezifiziert.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
63)	<p>Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V. – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin</p> <p>Zusätzlich bestehen bereits hinsichtlich der lokalen Standardtherapie (Kontrollgruppe), als auch in Hinblick auf die grundsätzlich für eine Wundheilung erforderliche Kausaltherapie zahlreiche länderspezifische und Institutionsspezifische Unterschiede. Daher sind die geforderten methodischen Rahmenbedingungen, wie sie z.B. bei pharmakologischen Interventionsstudien Anwendung (Medikament A vs. B) finden, für Interventionsstudien zur Lokalthherapie mit sonstigen Wundprodukten zeitnah und kurzfristig nicht realisierbar.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 62).</p>
64)	<p>Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW)</p> <p>In diesem Zusammenhang ist die Festlegung der Mindestanforderungen an eine Standardbehandlung im Sinne der Kontrollgruppe, welche in aussagekräftige RCTs erfolgen sollte, ebenfalls höchst relevant und sollte ausgeführt werden. Im Sinne der Kontrolle von bekannten Einflussvariablen und Confoundern ist dieser Aspekt höchst relevant und zu wenig abgebildet. Eine gewisse Varianz hinsichtlich der Standardbehandlung ist Entitäts- und Lokalitätsbedingt unumgänglich, eine Festlegung eines Frameworks mit bedingtem Spielraum ist jedoch umsetzbar und ermöglicht eine Eingrenzung dieser Varianz.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 62).</p>
Wundentitäten		
65)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.</p> <p>Zitat: „Zudem können chronische Grunderkrankungen, die die Homöostase im Gewebe z. B. durch eine gestörte Durchblutung beeinträchtigen, oft in Kombination mit Druckbelastung, Ursache für eine chronische Wunde sein.“</p> <p>Anmerkung: Der Zusatz „oft in Kombination mit Druckbelastung“ ist irreführend und trifft für viele Wunden nicht zu, beispielsweise für den Großteil der venösen Ulcera crurum oder die immunologisch bedingten Wunden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zusatz streichen</p>	<p><u>Änderung im Rapid Report:</u> Der Verweis auf die Druckbelastung wurde entsprechend gestrichen.</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
66)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.</p> <p>Zitat: „Dies führt in den Beinen und Füßen von Patientinnen und Patienten zu einer Nervenschädigung (Neuropathie), die mit einer verminderten oder aufgehobenen Schmerzempfindlichkeit einhergeht, weiterhin wird eine begleitende paVK begünstigt [17,24].“</p> <p>Anmerkung: Es ist unrichtig, dass eine unidirektionale Kausalkette von einer Ischämie des Fußes zu einer Neuropathie führt. Viele entwickeln sich diese in Wechselwirkung und ist ein wesentlicher Faktor für die Neuropathie auch die chronische metabolische Entgleisung.</p>	<p><u>Änderung im Rapid Report:</u> Der Text in Abschnitt 5.1.2.2 wurde angepasst, um zu verdeutlichen, dass eine Neuropathie bei Patientinnen und Patienten mit diabetischem Fußulcus nicht immer auf eine diabetische Gefäßschädigung zurückzuführen ist.</p>
67)	<p>Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.</p> <p>Zitat: „Weitere Ursachen für chronische Wunden sind z. B. dauerhafte immunsuppressive Therapie wie Chemotherapie und Glucocortikoide [21,72].“</p> <p>Anmerkung: Die gruppenweise Aufzählung der Wundentitäten ist nicht vollständig. Nicht berichtet werden beispielsweise die genetisch bedingten Wunden aufgrund angeborener Hautbarrieredefekte wie bei einer Epidermolysis bullosa.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Es wurde ein Abschnitt zu weiteren Ursachen chronischer Wunden in Abschnitt 5.1.2.2 ergänzt.</p>
68)	<p>Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V.</p> <p>Aus Sicht der AGW sind einzelne Aspekte im Rapid Report noch nicht ausreichend adressiert. Hierzu gehören insbesondere die oft als „seltene Ursachen chronischer Wunden“ titulierten Entitäten, denen vorrangig dermatologische Erkrankungen zugrundeliegen. Als Beispiel können immunologische Ursachen wie Pyoderma gangränosum aufgeführt werden, zu dem aktuell die ersten klinischen Studien überhaupt in Deutschland anlaufen. Neben der Wundheilung stehen gerade bei diesen Erkrankungen auch andere, mehr patientenorientierte Aspekte im Vordergrund wie Schmerzreduktion, Lebensqualität oder Krankheitskontrolle, also Rückgang der Inflammation und Reduktion der Wundfläche.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 67).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
69)	<p>Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V.</p> <p>Anmerkung: Die genannten Vertreter chronischer Wunden sind die häufigsten und sozio-ökonomisch sicher relevantesten Erkrankungen.</p> <p>Beim Ulcus cruris mixtum sollte die führende und für die Ulzeration ursächliche vaskuläre Erkrankung identifiziert werden. Wenn beide Erkrankungen (pAVK und CVI) fortgeschritten sind und beide ursächlich zur Ulzeration beitragen, sollte von einem Ulcus cruris arteriovenosum gesprochen werden. Richtig wird dies auf Seite 11 auch schon als gemischt arteriell-venöses Ulcus cruris benannt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung der Literatur um [1] Dissemond J et al. Der Begriff Ulcus cruris mixtum sollte heute nicht mehr verwendet werden. Dermatologie 2023 https://doi.org/10.1007/s00105-023-05129-2</p>	<p><u>Änderung im Rapid Report:</u> In Abschnitt 5.1.2.2 wird die in der Stellungnahme genannte Kritik an der Benennung der Wundentität adressiert.</p>
70)	<p>Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V.</p> <p>Anmerkung: Neben den aufgeführten vaskulären oder druckbedingten Ulzerationen sollten die mit in der Literatur in bis zu 20% der Betroffenen diagnostizierten, seltenen, meist dermatologischen Ursachen chronischer Wunden besprochen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung zu sog. seltenen chronischen Wunden anhand vorhandener S1-Leitlinien z.B. [...]</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 67).</p>
71)	<p>Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW)</p> <p>In der Aufarbeitung der relevanten Entitäten chronischer Wunden sind die kumulativ auf 20% kommenden atypischen Wundentitäten leider nicht ausreichend aufgeführt und ausgearbeitet. Dies gilt insbesondere unter dem Aspekt, dass diese heterogene Gruppe (und die Heterogenität der Studienpopulationen generell) ein relevanter Einflussfaktor in der Studienplanung und Beeinflussung der Ergebnisse (bei z.B. zu breiter Populationsfassung oder fehlender Stratifizierung wie unter 5.1.4.1 „Stratifizierung“ und 5.1.4.3 „Patientenpopulation“ selbst angemerkt) ist.</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 67).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
72)	<p>Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW)</p> <p>Anmerkung: Aktuell ist der Versorgungsreport 2024 der DAK mit dem Fokusthema chronische Wunde herausgegeben worden, welcher relevante epidemiologische Routine-Versorgungsdaten von DAK-Versicherten aus den Jahren 2017-2021 inkl. Hochrechnungen zu Prävalenz und Versorgung in Deutschland beinhaltet. Diese aktuelleren Zahlen legen sogar eine 20% höhere Zahl von Menschen mit chronischen Wunden in Deutschland (ca. 1 Million statt 800.000) nahe.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ggf. Aufnahme als aktuelle Versorgungsdaten in Deutschland. https://caas.content.dak.de/caas/v1/media/86682/data/5420fe7fee043eb318f60327035197e9/versorgungsreport-2024-chronische-wunden-report.pdf</p>	<p><u>Änderung im Bericht:</u> Die Daten des Versorgungsreport 2024 der DAK wurden in Tabelle 1 in Abschnitt 5.1.2.1 aufgenommen.</p>
73)	<p>Kerecis Deutschland GmbH</p> <p>Anmerkung: [...]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Letzter Absatz, Seite 7 ergänzend: „Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere Ursachen für Wunden, wie auch seltene hereditäre Erkrankungen, beispielsweise die Epidermolysis bullosa (EB), deren Pathophysiologie und möglicherweise auch Behandlung von den genannten Entitäten teilweise abweichen. Bei seltenen und sehr seltenen Erkrankungen gelten ggf. abweichende Anforderungen“</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u> Siehe Index 67).</p>

Tabelle 4: Würdigung der Stellungnahmen zum vorläufigen Rapid Report (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
74)	<p>Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Während die genannten chronischen Wundentitäten den überwiegenden Anteil umfassen, ist doch der Bereich seltener und atypischer Wunden mit kumulativ 20% aller chronischen Wunden nicht zu verachten. Während hierunter sich multiple ursächliche Entitäten subsummieren, die jeweils spezifische Eigenschaften und Grundtherapien aufweisen ist im Sinne einer ordentlichen Populationsdefinition im Rahmen klinischer Studien zumindest deren dezidierte Adressierung zu nennen und darzustellen, wenn auch nur um auf die hohe Relevanz der sauberen Definition der Studienpopulation hinzuweisen. Mit geschätzten 20% Gesamtanteil an chronischen Wunden stellt diese heterogene Gruppierung einen relevanten Anteil und potenziellen Verzerrungsfaktor bei unsauberer Trennung der Patientenkohorten in Studien dar und bedarf daher einer etwas genaueren Aufschlüsselung und Erwähnung. Die Subsummierung unter „Chronische Wunden aufgrund von Entzündung“ oder „Weitere chronische Wunden“ (Seite 12) erscheint hier unzureichend, da eine der Hauptzielsetzungen „die Beschreibung relevanter chronischer Wundentitäten“ ist (Punkt 2 „Fragestellung“, Seite 2).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Erwägung der genaueren Aufschlüsselung der Gruppe „Seltener und atypischer chronischer Wunden“, ggf. gemäß dem Konsensdokument der European Wound Management Association (EWMA):</p> <p>https://ewma.org/wp-content/uploads/2024/02/JWC-EWMA-supplement_Atypical-Wounds_March-2019.pdf</p>	<p><u>Spezifizierung im Rapid Report:</u></p> <p>Siehe Index 67).</p>

Anhang D Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Strohal, Robert	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

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

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

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

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

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

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

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

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