

## Schriftliche Stellungnahme der DGA zum IQWiG-Vorbericht „Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom N15-02“

1. Die eingeschlossenen Studien in der Bewertung entsprechen den zur Zeit verfügbaren Studien zu dieser Fragestellung. Die auch zu recht angeführte Untersuchung von Löndahl (2010) mit dem geringsten Verzerrungspotential bei insgesamt schlechter Datenqualität aller bewerteten Studien hat bei genauer Analyse der eingeschlossenen Patientendaten allerdings nur bei Diabetiker ohne klinisch relevante PAVK einen Effekt auf die Wundheilung erzielt.

Dies geht aus der Zweitpublikation der Studiendaten von Löndahl in der Publikation in Diabetologia 2011 hervor (Löndahl M et al. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial-index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. Diabetologia 2011;54:65-68).

In der bewerteten Originalpublikation von Löndahl (Diabetes Care 2010) konnte eine verbesserte Wundheilung (Endpunkt : Wundschluss ) bei 25 Patienten (52%) in der HBO-Gruppe und in 12 Patienten (29%) in der Standardgruppe beobachtet werden ( $p < 0,03$ ).

Allerdings konnte auch in dieser Untersuchung eine gute Abheilungsrate nur bei initial hohen tcPO<sub>2</sub>-Werten, also nicht kritisch ischämischen Fußläsionen beobachtet werden (Löndahl M et al. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial-index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. Diabetologia 2011;54:65-68).

### Ulkusheilung bei DFS unter hyperbarer Sauerstofftherapie (Löndahl 2011)

Transkutaner Sauerstoffdruck Baseline	Abheilungsrate
tcPO <sub>2</sub> < 25 mmHg	0%
tcPO <sub>2</sub> 26-50 mmHg	50 %
tcPO <sub>2</sub> 51-75 mmHg	73 %
tcPO <sub>2</sub> > 75 mmHG	100 %

Diese Ergebnisse aus den Löndahl – Daten belegen eindrücklich, dass nur bei fehlender kritischer Extremitätenischämie ein Effekt der HBO auf den Wundverschluss zu erwarten ist.

Diabetische Patienten mit klinisch relevanter PAVK wurden weitestgehend nicht untersucht. Dies zeigen auch die Medianwerte der Zehendruckmessung (TBP), die bei 50 bzw. 55 mmHg lagen und damit für die Gesamtgruppe der eingeschlossenen Patienten eine relevante Durchblutungsstörung der Füße ausschließen.

Aus diesem Grunde ist ein Zusatznutzen unter dem Gesichtspunkt Wundverschluss nur für diabetische Patienten mit reiner oder vorwiegender Neuropathie zu sehen. Der Zusatznutzen gilt beileibe nicht für alle Patienten mit DFS und leider nicht für die hochgefährdete Gruppe der Patienten, die eine kritische Ischämie als Folge einer peripheren Durchblutungsstörung haben und infolgedessen ein hohes Mortalitäts- und Majoramputationsrisiko aufweisen.

Bei DFS-Patienten mit reiner oder vorwiegender PNP kommt es durch Druckentlastung und stadiengerechte moderne Wundbehandlung in Deutschland zu einer hochsignifikanten Reduktion der Majoramputationsrate und einer verbesserten Wundheilung, wie wiederholt Publikationen der AG Diabetischer Fuß der Dt. Diabetes Gesellschaft für Deutschland gezeigt haben.

Inwiefern hier eine teure und aufwändige Behandlung (HBO) durch eine möglicherweise verkürzte Wundheilungsdauer eine klinisch relevante Verbesserung bringt, bleibt offen und muss kritisch hinterfragt werden.

Eine in der Literaturliste aufgeführte Publikation aus den USA auf der Basis von amerikanischen Krankenkassendaten sollte in diesem Zusammenhang aus meiner Sicht mit berücksichtigt werden (Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation. A cohort study. Diabetes Care 2013;36:1961-66)

Es handelt sich zwar um eine retrospektive multizentrische Kohortenanalyse von 6259 Patienten mit DFS, von denen 813 mit neuropathischen Fußläsionen eine HBO bekommen haben. Doch spiegelt sie womöglich das real-world Szenario viel besser ab, als eine hoch selektionierte Studie in Schweden, die über einen Zeitraum von 7 Jahren bei insgesamt 94 Patienten durchgeführt wurde und die ja letztendlich die Grundlage der positiven Bewertung im Vorbericht ist.

In dieser retrospektiven Erhebung wurde ein im Vergleich zu nicht mit HBO -therapierten Patienten signifikant erhöhtes Amputationsrisiko unter hyperbarer Sauerstoffbehandlung festgestellt (HR 2,37;95%KI:1,84-3,04). Dieses Ergebnisse sollte nachdenklich stimmen und die Autoren führen als mögliche Begründung an, dass eine zielgerichtete Antibiose, eine stadiengerechte Wundbehandlung und Druckentlastung bei den HBO-Patienten während der HBO-Therapie vernachlässigt wird, Infektionen übersehen werden oder eine notwendige anderweitige leitliniengerechte Basisbehandlung des DFS entfällt.

## 2. Entfällt

3. Im Gegensatz zur zitierten S3 – Leitlinie zur Lokalthherapie chronischer Wunden (19) wird die HBO in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der PAVK nicht als ergänzende Option zur Amputationsvermeidung und Wundbehandlung empfohlen, wenn revaskularisierende Massnahmen ausgeschöpft sind und/oder eine Amputation droht (AWMF; S3-LL PAVK 2015 Nr. 065-003)  
Dies gibt die Datenlage nicht her, wie zurecht in den im Vorbericht aufgeführten Metanalysen (z.B. O’Raily D et al. Int. J. Tech Ass Health Care

2013) festgestellt wird. Die Studien zeigen keine Unterschiede hinsichtlich der Major- und Minoramputationsraten.

Eine Differenzierung der Ergebnisse der vorgelegten Studien nach der Ulkuslokalisierung, der Anzahl der Fußläsionen, einer genauen Zuordnung der PAVK und/oder Infektion ist aus den Studien selbst nicht zu entnehmen.

Allein die Zuordnung nach dem Schweregrad (Wagner-Armstrong Klassifikation) ist nicht ausreichend, um das Wundheilungs- und Amputationsrisiko zu bestimmen. Dies belegen die differenten Ergebnisse vieler Untersuchungen bei Patienten mit DFS und kritischer Ischämie.

Neue Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie unter Einschluss amerikanischer Diabetologen (u.a. DG Armstrong) haben deshalb eine neue Einteilung zur Klassifikation und Risikostratifizierung vorgeschlagen (Mills JL, Conte MS, Armstrong DG et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk Stratification based on Wound, Ischemia, and Foot Infection (WIFI). J Vasc Surg 2014;59:220-34).

Diese berücksichtigt zusätzlich zur Perfusion und Infektion die Schwere der Infektion, die Wundgröße und die Lokalisation der Wunde als wesentliche Determinanten der Wundheilung.

Zusammenfassend ergibt sich, wenn überhaupt, nur ein geringer Zusatznutzen für die HBO im Hinblick auf die verkürzte Wundheilung bei Patienten mit DFS ohne klinisch relevante periphere Durchblutungsstörungen. Deshalb kann die DGA die Einordnung der HBO im Vorbericht und den starken Nutzen der HBO bei DFS im Vergleich zur Standardtherapie nicht nachvollziehen. Unkritisch diese aufwändige Methode für alle DFS-Patienten zur schnelleren Wundheilung zu empfehlen ohne Berücksichtigung der Genese und Komorbidität ist nicht zielführend und möglicherweise gefährlich (s.o.).

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Angiologie

Dr. med. Holger Lawall