

Die Hyperbare Sauerstofftherapie

im Therapiekonzept

des

diabetischen Fußsyndroms (DFS)

in den Druckkammerzentren des
Verbandes Deutscher Druckkammerzentren e.V.



Verband Deutscher
Druckkammerzentren

**Zusammenstellung von Informationen
für Ärzte und Patienten**

Autor: Dr. med. Christian Heiden
Verband Deutscher Druckkammerzentren e.V. (VDD)
Cuno-Niggli-Str. 3, 83278 Traunstein
Tel. +49-861-12 589 Fax: +49-861-12 889
E-Mail: geschaeftsstelle@vdd-hbo.de
www.vdd-hbo.de

Stand: Mai 2013

Inhaltsverzeichnis:

- | | | |
|----|--|----------|
| 1. | Allgemeine Einführung | Seite 3 |
| 2. | Voraussetzungen beim DFS für HBO Behandlung | Seite 13 |
| 3. | Messprotokoll für "Mapping" – Eingangsuntersuchung zur HBO bei DFS | Seite 14 |

Veröffentlichungen Evidenzklasse Ia

- | | | |
|----|---|----------|
| 4. | Abschlussbericht des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) HBO für diabetisches Fußsyndrom | Seite 15 |
| 5. | Stellungnahme der Bundesärztekammer zum Beschluss G-BA | Seite 21 |
| 6. | Cochrane review: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds, Kranke et al.: 2007 | Seite 24 |
| 7. | DGFW S3 Leitlinie zur Behandlung chronischer Wunden Auszug HBO | Seite 26 |

Veröffentlichungen Evidenzklasse Ib

- | | | |
|-----|--|----------|
| 8. | MAGNUS LÖNDAHL, MD, ANDERS NILSSON, MD, PER KATZMAN, MD, PHD CHRISTER HAMMARLUND, MD, PHD Hyperbaric Oxygen Therapy Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Patients With Diabetes. Diabetes Care 33:998–1003, 2010 (= HODFU Studie) | Seite 38 |
| 9. | Abidia et al.: The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003 ; 25: 513-8 | Seite 53 |
| 10. | Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, Pinget M, Schneider F: Hyperbaric Oxygenation Accelerates the Healing Rate of Nonischemic Chronic Diabetic foot ulcers: a prospective randomised study. Diabetes Care 2003 ; 26: 2378-82 | Seite 54 |
| 11. | Faglia , E., Favales, F., Aldeghi, A., Calia, P., Quarantiello, A., Oriani, G., Michael, M., Campagnoli, P., Morabito, A.: Adjunctive Systemic Hyperbaric Oxygen Therapie in Treatment of Severe Prevalently Ischemic Diabetic Foot Ulcer - A randomized study - Diabetes Care 1996 ; 19 (12): 1338-1343 | Seite 55 |



Der Einsatz der HBO beim DFS gründet sich auf:

- Ergebnisse der experimentellen Forschung
- Ergebnisse der klinischen Forschung (Studien der Evidenzklasse I – auch von Cochrane gelistet)
- Bewertung der wissenschaftlichen Basis durch den gemeinsamen Bundesausschuß (g-BA)
- S3 Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Wundbehandlung DGfW, Mitglied der Arbeitsgemeinschaft medizinisch wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF)
- Die internationale Anerkennung dieser Therapieform

Kostenübernahme für die Behandlung mit HBO

Der deutsche gemeinsame Bundesausschuß (g-BA) hat die Wirksamkeit der HBO zur Verhinderung von Majoramputationen in 30% der geeigneten Fälle nach Analyse der wissenschaftlichen Grundlagen 2008 bestätigt und deren Anwendung zur Lasten der gesetzlichen Krankenkassen in der stationären Behandlung zugelassen. Das Bundessozialgericht hat in seinem Urteil von 7.5.2013 (Az.: B 1 KR 44/12 R) festgestellt, das die Kosten für die HBO auch bei ambulant versorgten Patienten zu übernehmen seien.

Privat versicherte Patienten erhalten die HBO ebenfalls auf Kosten ihrer Versicherung.

Bei welchen Patienten mit DFS wird die HBO erfolgreich eingesetzt?

Eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung der Wunde kann nur dort zum Erfolg führen, wo

- Sauerstoffmangel allein oder in Kombination mit anderen Faktoren mutmaßliche Ursache für die Wundheilungsstörung ist,
- und wenn der Sauerstoffmangel durch HBO beseitigt werden kann.

Zur Überprüfung der Indikation führen wir daher vor der HBO-Therapie ein „Sauerstoff-Mapping“ durch. Hierbei wird zunächst bei normaler Luftatmung der Sauerstoffdruck im Wundrand-Gewebe bestimmt (Klebe-Sonde). Sauerstoffdrücke über 50 mmHg machen einen lokalen Sauerstoffmangel als Ursache der Wundheilungsstörung unwahrscheinlich und sprechen gegen die Anwendung der HBO. Werte unter 35 mmHg sprechen für einen Sauerstoffmangel [Ratcliff et al. 1984; Harvard et al. 1985; Takiwaki et al. 1991; Smith et al. 1996, Padberg et al. 1996, Wattel et al. 1990, Dooley et al. 1997].

Bei diesen Patienten wird anschließend der Sauerstoffdruck im Wundrand-Gewebe bei Atmung von 100% Sauerstoff unter Normaldruck gemessen. Wenn hierbei der Sauerstoffdruck auf mindestens das Doppelte ansteigt, ist eine adjuvante Behandlung mit HBO erfolgversprechend [Harvard et al. 1985].

Während der ersten HBO-Behandlung kann dann erneut der Sauerstoffdruck im Wundrand-Gewebe geprüft werden. Für eine erfolgreiche HBO-Therapie sollten mindestens 100 mmHg erreicht werden [Wattel et al. 1990, Smith et al. 1996]. Wird das nicht erreicht, ist die HBO-Therapie nicht erfolgversprechend. Stattdessen sind ggf. andere Therapiemaßnahmen in Erwägung zu ziehen. Somit ist nur ein Teil der DFS-Patienten (ca. 30%) für eine HBO-Therapie geeignet.

Was ist ein diabetisches Fußsyndrom (DFS)?

Ein diabetisches Fußsyndrom entsteht, wenn eine Vielzahl unterschiedlichster Krankheitsfaktoren verschiedenster Genese bei Diabetikern zusammenkommen, die zusammen zu Komplikationen bis hin zum Verlust der gesamten Extremität führen können und immer mit oft zunächst harmlos erscheinender Verletzung des Fußes beginnen. Ausgang für das DFS sind schlechte „Zuckerwerte“ (HbA1c) und schlechtes Schuhwerk

Wie entsteht ein diabetisches Fußsyndrom?

Bereits geringfügige Druckstellen im Schuh können zu vermehrter Verhornung führen, die oft auch deshalb übersehen werden, weil durch die Grundkrankheit des Diabetes die Nervenfunktion gestört wird und Schmerzen deshalb nicht empfunden werden. Genaue Kontrolle durch den Patienten selbst, Angehörige und die betreuenden Ärzte ist deshalb eine Grundvoraussetzung für ein wirkungsvolles Vorbeugen. Entlastungsmaßnahmen durch Schuhwerk und eine sorgfältige medizinische Fußpflege stehen daher mit am Anfang der gezielten Verhütung von Komplikationen.

Wie häufig ist ein diabetisches Fußsyndrom?

Bei etwa 7 % der an Diabetes erkrankten Patienten ist mit einem behandlungsbedürftigen diabetischen Fußsyndrom zu rechnen. Chantelau schätzt die Anzahl in der Bundesrepublik Deutschland auf 280.000.

In Schweden sind 25 % aller Krankenhausaufenthalte von Diabetikern durch das diabetische Fußsyndrom bedingt.

Wie oft verlieren Patienten mit einem diabetischen Fußsyndrom Gliedmaßen?

Eine repräsentative Untersuchung aus Oberbayern ergab eine Amputationsfrequenz von 7 auf 1.000 Diabetiker pro Jahr (Stiegler et al. 1998). Damit liegt die Frequenz fünfundzwanzigmal über derjenigen der Nichtdiabetiker.

Innerhalb von vier Jahren nach der Erstamputation sind bei etwa 53% der Amputationsfälle Amputationen auch auf der Gegenseite erforderlich. Bei etwa 27% der Amputationsfälle wird eine erneute weitergehende Amputation auf der gleichen Seite erforderlich.

Woraus besteht die Grundbehandlung bei Patienten mit einem diabetischen Fußsyndrom?

- **intensivierte Diabeteseinstellung** Blutzucker - HbA1c
- **allgemeinärztliche-internistisch-kardiologische Betreuung**
Nebenerkrankungen
- **Kontrolle einer passenden Ernährung**

Woraus besteht die Vorsorge bei Patienten mit einem diabetischen Fußsyndrom?

- **Tägliche Fußkontrolle – auch durch Angehörige**
- **Medizinische Fußpflege**
- **Orthopädietechnische Kontrolle auf Fehlbelastung**
- **Orthopädietechnische Entlastung**
spezielle Einlagen, Fußteilentlastungsschuhe, Entlastungsothosen bis zur vollständigen Entlastung an Gehstützen oder im Rollstuhl

Woraus besteht die Behandlung eines aufgetretenen diabetischen Fußsyndromes?

- **Antibiotikatherapie**
- **Entlastung durch Orthopädietechnik**
spezielle Einlagen, Fußteilentlastungsschuhe, Entlastungsothosen bis zur vollständigen Entlastung an Gehstützen oder im Rollstuhl
- **Rheologische Therapie** (steht in Diskussion)
- **Revaskularisation** Wiederherstellung größerer Blutgefäße
PTA und Bypasschirurgie
- **Debridement** Abtragung von abgestorbenem Gewebe
- **Einsatz plastisch chirurgischer Verfahren** Hautbedeckung der Geschwüre
- **Amputation** Abtragung abgestorbener Körperteile
- **Hyperbare Sauerstoffbehandlung (HBO)** in ca. 30% der Fällen sinnvoll

Welche Fachdisziplinen sind an der Behandlung eines diabetischen Fußsyndromes beteiligt?

- **Hausarzt** als Koordinator und für Grundbehandlung
- **Diabetologe** Zuckereinstellung bei Problemen
- **Internist** komplizierte Begleiterkrankungen
- **Neurologe** beeinträchtigte Nervenfunktion
- **Angiologe** Durchblutungsstörungen
- **Gefäßchirurg** Wiederherstellung von Blutgefäßen
- **Allgemeinchirurg** Wundbehandlung
- **Orthopäde** Fehlstellung von Knochen
- **Hyperbarmediziner** hyperbare Sauerstofftherapie
- **Orthopädie-Mechaniker** Entlastungshilfen
- **Diabetologisch ausgebildete/r Fußpfleger/in**
- **Ambulanter Pflegedienst**
- **Spez. Ambulanter Pflegedienst für Verbände**

Was kann die Zusammenarbeit von Patienten und Behandlungsteam bewirken?

Man geht davon aus, dass bei rechtzeitiger Schulung von Patienten und Behandlungsteam etwa die Hälfte der größeren Amputationen vermeidbar ist. In Fällen, die für die Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff infrage kommen, kann die Amputationsrate auf 30% gesenkt werden.

Wann wenden wir HBO beim Diabetischen Fuß-Syndrom (DFS) an?

- Bei Patienten mit Läsionen bei diabetischer Mikroangiopathie, vor allem bei Wagner–Stadien 3 bis 4.
- Wenn nach erfolgloser Standard-Therapie die Amputation diskutiert werden muss.
- Als adjuvante Therapie zusätzlich zu chirurgischen, zu antibiotischen und orthopädietechnischen Maßnahmen.

Klassifikation des DFS nach Wagner (1984) und Armstrong

	0	1	2	3	4	5
A	Prä- oder post-ulcerativer Fuß	Oberflächliche Wunde	Wunde bis Gelenkkapsel, Sehnen, Knochen	Wunde bis Knochen und Gelenken	Nekrose von Fußteilen	Nekrose des gesamten Fußes
B	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion
C	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie
D	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie	Mit Infektion und Ischämie

Aus S3 Leitlinie der DGFW vom Juni 2012

Die drei Formen des DFS

Das diabetische Fuß-Syndrom lässt sich in drei Formen einteilen [Arlt und Protze 1992; Reike und Angelkort 1993]:

- Der diabetische Fuß mit Neuropathie und Infektion (neuropathischer Fuß)**
gekennzeichnet durch:
 - diabetische Polyneuropathie (sensibel, motorisch und/oder autonom)
 - Verletzung des Fußes an typischer, insbesondere druckexponierter Stelle
 - bakterielle Superinfektion mit rascher Tendenz zur Ausbreitung
- Der diabetische Fuß mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (ischämisch - gangränöser Fuß, Chantelau 1992) mit:**
 - peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) als Manifestationsform einer möglicherweise generalisierten Makroangiopathie und dadurch bedingt
 - zunächst akralen oder im Fersenbereich gelegenen Nekrosen (Gangrän), die anfangs nicht infiziert sind
- Der neuropathisch - angiopathische Fuß:**
 - die Kombination aus den beiden vorangegangenen Krankheitsbildern

Chantelau (1992) wies darüber hinaus auf die Gegenwart von zusätzlichen Störungen der Mikrozirkulation hin, deren Anteil an der Pathogenese des DFS noch nicht einheitlich beurteilt wird.

Wie entwickelt sich ein DFS bei unzureichender Behandlung?

Als Ursache des diabetischen Fußsyndroms ist die Polyneuropathie von großer Bedeutung. Man rechnet damit, dass 50 % der Patienten von der Neuropathie, 25 % von der Angiopathie und 25 % von einer Mischform betroffen sind (siehe oben). Es muss also bei etwa 75 % der Patienten mit einem diabetischen Fußsyndrom von einer Neuropathie und bei ca. 50 % der Patienten von einer angiopathischen Komponente ausgegangen werden [Chantelau et al. 1992].

Etwa 25 % der Patienten mit einem diabetischen Fußsyndrom leiden unter einer Angiopathie mit peripheren Gefäßverschlüssen. Ursache ist eine allgemeine Mediasklerose des Diabetikers [Goldberg et al. 1959; Tilton et al. 1985], die durch die vasomotorische Dysregulation defekter autonomer Fasern unterstützt wird [Tooke 1989; Cianci et al. 1993; Cianci 1994].

Die neurogenen und angiopathischen Veränderungen begünstigen zwei von außen einwirkende Krankheitsfaktoren:

- die mechanische Belastung und
- die bakterielle Infektion [Ratzmann et al. 1994]

Minderperfusion und für Diabetiker unzureichendes Schuhwerk führen zu Zellulitis, Verhornungen und Druckgeschwüren. Häufig bleiben diese Veränderungen aufgrund des Verlustes des sensiblen Schmerzempfindens vom Betroffenen unbemerkt.

Die Prognose und der weitere Verlauf der Erkrankung werden beherrscht von dem Auftreten und Ausmaß einer Infektion. Jede Infektion eines diabetischen Fußes ist eine nicht zu unterschätzende Komplikation, welche die gesamte Extremität bedroht [Laing 1994; Caputo 1994; Jung 1996].

Was kann man von der HBO beim DFS erwarten?

Wenn Patienten nach eingehender Untersuchung für die HBO-Therapie geeignet sind, erwarten wir, dass das hier angewandte multidisziplinäre Teamkonzept zur Abheilung der Geschwüre führt, die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens von Geschwüren sinkt und eine Amputationen vermieden wird oder nur in geringerem Ausmaß erforderlich wird. Die Notwendigkeit von ausgedehnten Amputationen konnte in randomisierten Studien durch eine adjuvante HBO-Therapie bei Wagner-Grad 3 bis 5 von 33,3% auf 8,6% gesenkt werden.

- **Faglia E. et al.:** Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19(12):1338-1343
- **Löndahl M., A. Nilsson, P. Katzman, C. Hammarlund:** Hyperbaric Oxygen Therapy Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 33:998–1003, 2010 (= HODFU Studie)

Die Wirksamkeit der HBO-Therapie bei derartigen diabetischen Wunden wurde inzwischen durch andere Studien bestätigt:

- **Abidia A et al.:** The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25(6):513-518

- **Kalani M et al.:** Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers - Long-term follow-up. *J Diabetes Complications*. 2002;16(2):153-158
- **Doctor N, Pandya S, Supe A:** Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J postgrad Med*. 1992;38:112-4
- **Kessler L et al.:** Hyperbaric Oxygenation Accelerates the Healing Rate of Nonischemic Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care* 2003;26:2378-2382

Diabetiker mit Fußläsionen benötigen eine koordinierte Teambehandlung, die hier durch unsere Zusammenarbeit mit allen relevanten Fachgruppen organisiert werden kann.

Die kontrollierte hyperbare Sauerstoffbehandlung in den Druckkammern des VDD e.V.

Die Druckkammern der im Verband Deutscher Druckkammerzentren zusammengeschlossenen hyperbarmedizinischen Zentren entsprechen allen nationalen und internationalen technischen Anforderungen, z.B. Deutsche Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin (GTÜM e.V.) und Verband Deutscher Druckkammerzentren (VDD e.V.) und sind entsprechend zertifiziert. Als medizinische Großgeräte fallen sie unter das Medizinproduktegesetz (MPG) und unterliegen strengen Sicherheitskontrollen durch den TÜV. Alle Systeme sind mehrfach abgesichert. Die Druckkammern können auch bei Stromausfall sicher weiter betrieben werden.

Die Überwachung: Über eine Video- und Kommunikationsanlage haben wir mit den Patienten ständig Sicht- und Sprechkontakt. Körperfunktionen werden laufend überwacht (EKG, Atmung, Sauerstoffdruck im Blut). Im Notfall kann ein Arzt sofort in die Druckkammer kommen und Patienten jederzeit hinaus begleiten.



Das Behandlungs-Team

- Arzt mit Ausbildung in Tauch- und Überdruckmedizin, sowie Ausbildung in Notfall- oder Intensivmedizin (jede Fahrt wird laufend ärztlich überwacht)
- Anästhesie- oder Intensivpfleger/-Krankenschwester mit Zusatzausbildung in Tauch- und Überdruckmedizin (immer 2 Bediener am Kontrollstand)
- Arzthelfer/in mit Zusatzausbildung für Tauch- und Überdruckmedizin

Die Ausbildung aller Mitarbeiter ist nach den Standards der Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin (GTÜM e.V.) und des Verbandes Deutscher Druckkammerzentren (VDD e.V.) überprüft und zertifiziert.

Bei der ersten Behandlung werden Patienten von uns in der Druckkammer begleitet. Sie sind nie allein in der Druckkammer. Über eine Schleuse (Vorkammer) können wir innerhalb von 30 Sekunden in der Druckkammer sein. Über diese Vorkammer können wir zu jedem Zeitpunkt Patienten aus der Druckkammer herausholen, sie sind nicht „eingesperrt“.

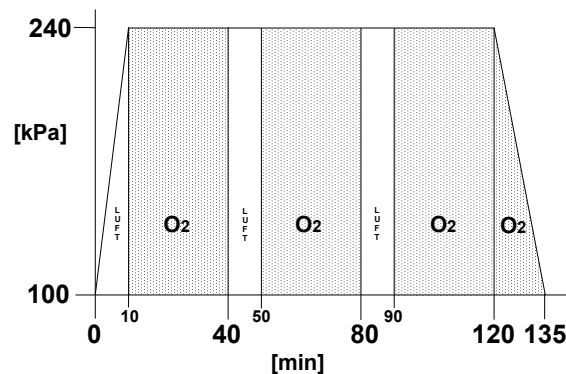
Wenn die Druckbehandlung schon begonnen hat und "draußen" etwas vergessen wurde, besteht jederzeit die Möglichkeit, über unsere kleine „Medikamentenschleuse“ etwas in die Druckkammer nachzureichen.

Etwa auftretende Gefühle von Platzangst oder Enge werden durch folgende komfortable und entspannende Inneneinrichtungen verhindert:

- **Bequeme Reisebussitze mit je 2 Armlehnen**
- **Bequemer Einstieg in die Druckkammer**
- **Maximale Geräuschkämmung**
- **Großzügiger Druckkammer-Durchmesser**
- **Komfortable Sauerstoffmasken**
- **Kopfhörer mit Musikprogrammen zur Entspannung**
- **Spezialprogramme zur Angstbewältigung und für Tinnituspatienten**
- **Helligkeit in der Druckkammer**

Der Ablauf der Behandlung in den Druckkammern des VDD e.V.

Nach eingehender Voruntersuchung zum Ausschluss von Risiken für die HBO-Therapie und nach Sicherung der Behandlungs-Indikation zeigen wir den Patienten die Anlage und beantworten alle offenen Fragen. Nach der Dokumentation der Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung behandeln wir nach dem unten wiedergegebenen Therapieschema 90 Minuten lang mit 100% Sauerstoffatmung bei 240 kPa (oder ca. 2,4 Atmosphären) Druck.

TS 240-90

Vor jeder einzelnen Behandlung überprüfen wir die Eignung zur Behandlung im Überdruck erneut.

Die erforderliche Dauer der HBO-Therapie kann 20 bis 60 Behandlungen betragen. Wie viele Behandlungen erforderlich sind, hängt von der Besserung ab und wird laufend überprüft.

Kostenrechnungen belegen, dass die Kosten einer HBO-Therapie nicht höher als jene anderer neuer Therapien für diabetische Fußläsionen sind und so die HBO durchaus kosteneffizient ist.

KOSTENÜBERNAHME DURCH KRANKENKASSEN

STAND Mai 2013

Deutsche private Krankenversicherungen und die Beihilfe übernehmen die Kosten für die HBO-Therapie auf Einzelantrag.

Für gesetzlich versicherte Patienten (AOK, Ersatzkassen usw.) hat der deutsche gemeinsame Bundesausschuss (g-BA) die Wirksamkeit der HBO zur Verhinderung von Majoramputationen in 30% der geeigneten Fälle nach Analyse der wissenschaftlichen Grundlagen 2008 bestätigt und deren Anwendung zur Lasten der gesetzlichen Krankenkassen in der stationären Behandlung zugelassen.

Das Bundessozialgericht hat in seinem Urteil von 7.5.2013 (Az.: B 1 KR 44/12 R) festgestellt, dass die Kosten für die HBO auch bei ambulant versorgten Patienten zu übernehmen seien.

Um den Anspruch auf Kostenerstattung gegenüber den Krankenkassen zu behalten, muss folgendes Vorgehen eingehalten werden:

- a.) Es muss ein Kostenübernahmeantrag der Krankenkasse vorgelegt werden (wird in der Regel durch den verordnenden Arzt erstellt, hilfsweise durch die Druckkammer).

- b.) Sollte trotz der geltenden Rechtsprechung seitens der Krankenkasse eine Ablehnung erfolgen, muss der Patient auf Ablehnung in Schriftform bestehen.
- c.) Erst dann sollte die Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff begonnen werden (um den Anspruch auf spätere Kostenerstattung zu erhalten).
- d.) Gegen einen Ablehnungsbescheid legt der Patient (mit unserer Hilfe) einen Widerspruch beim Kostenträger ein.
- e.) Wenn der Patient seine Forderung auf Zahlung der Behandlungsrechnung für die HBO dem Druckkammerzentrum schriftlich abtritt, kümmert sich die Druckkammer um die Regelung. In diesem Fall braucht der Patient keine finanziellen (Vor-) Leistungen tätigen.

Für Ihre Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung!

Kostenfreie VDD-Hotline: 0800 / 0004881

**Das für Sie nächstgelegene VDD-Druckkammerzentrum finden Sie
über die Druckkammer-Suche auf www.vdd-hbo.de**



Voraussetzungen für die Durchführung der HBO - Therapie bei Patienten mit Diabetischem Fußsyndrom

1. nicht heilendes DFS-Ulkus ab Wagner-Grad III unter Ausnützung der Standardtherapie über 4 Wochen (incl. Punkt 2 – 4)
2. mögliche Entlastungsmaßnahmen durchgeführt
3. Gefäßrekonstruktionsmöglichkeiten geklärt und ggf. durchgeführt
4. bestmögliche Diabeteseinstellung erfolgt
5. Weiterbehandlung mit Standardtherapie während HBO organisiert
6. aktuelles Röntgen Pulmo zur Vorbereitung der Untersuchung nach Punkt 9 vorhanden
7. Wundhypoxie gesichert (wundrandnahe transcutane pO₂ Messung)
8. Hyperoxygenierung möglich (wundrandnahe tcpO₂ Messung)
9. Ausschluss von Kontraindikationen für Therapie im Überdruck

Die Kostenübernahmeregelung wird mit Hilfe eines Berichtes des behandelnden Arztes über Punkt 1-4 vom Druckkammerzentrum übernommen. Punkt (6) 7 – 9 werden im/vom Druckkammerzentrum erledigt. Der Ablauf der Weiterbehandlung mit Standardtherapie (Ort, Art) kann mit dem Druckkammerzentrum abgesprochen werden.



Messprotokoll Mapping bei DFS

1. **Adressenaufkleber**

Datum:

2. **Diagnosen:**

Vorbehandlungszeit:

3. **Vorbehandlung:**

Revaskularisierung	ausgeschöpft:	ja	nein
Diabeteseinstellung	ausgeschöpft:	ja	nein
Cytostatika-Anamnese:		ja	nein
Debridement:		ja	nicht geplant

O2-Mappingbefund:

	Luft 1,0 bar	O ₂ 100% 1,0 bar	O ₂ 100% 2,4 bar
Referenz			
Unterhalb Knie re./ li.med.			
Unterhalb Knie re./li. lat.			
Sprunggelenk re./ li. med.			
Sprunggelenk re./ li. lat.			
Vorfuß re./ li. med.			
Vorfuß re./ li. lat.			

Befund:

Pat. laut Mapping für die HBO-Therapie **geeignet** **nicht geeignet**

Therapiebeginn:

am um Uhr

Bitte schicken Sie mit dem Patienten folgende Unterlagen zur Eignungsuntersuchung:

- Krankengeschichte, - neueste Röntgen-Thoraxbilder mit Befund
- Ruhe EKG (*), - Lungenfunktionsprüfung (*)

(*) kann notfalls auch im Druckkammerzentrum erstellt werden

g:\Druckkammer\Vorlagen\DFS\Mappingbefund.doc

**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Hyperbare Sauerstofftherapie

Indikation: Diabetisches Fußsyndrom

**Tragende Gründe
des zum Beschluss
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Hyperbare Sauerstofftherapie beim diabetischen Fußsyndrom**

Vom 13. März 2008

Inhaltsverzeichnis

1	Rechtsgrundlagen	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	3
3	Verfahrensablauf	6
4	Fazit	8

1 Rechtsgrundlagen

1.1 Gesetzliche Grundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V auf Antrag eines Spitzenverbandes der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nicht den Kriterien nach Satz 1 entspricht, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie. Die Durchführung klinischer Studien bleibt gemäß § 137c Abs. 2 SGB V hiervon unberührt.

Die Überprüfung der hyperbaren Sauerstofftherapie bei der Indikation diabetisches Fußsyndrom gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 05.11.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (s. u. Kapitel 3).

1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung vom 20.09.2005 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, Seite 16 998 vom 24.12.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 124, S. 4 876 vom 06.07.2006).

2 Eckpunkte der Entscheidung

Die unter Kapitel 4 wiedergegebene Entscheidung zu der Frage, ob die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) beim diabetischen Fußsyndrom (DFS) für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erforderlich ist, beruht im Rahmen der durchgeführten Gesamtabwägung insbesondere auf folgenden Aspekten:

- Zu den unerwünschten Folgen des Diabetes mellitus zählen u. a. pathologische Veränderungen an der unteren Extremität, hier insbesondere das diabetische Fußsyndrom. Die Prävalenz des diabetischen Fußulkus beträgt in der diabetischen Bevölkerung in verschiedenen Ländern zwischen 2 bis 10 %. Eine entsprechende jährliche Inzidenz von 2,2 bis 5,9 % wurde berichtet. In Deutschland werden ca. 70 % aller Amputationen bei Diabetikern durchgeführt.
- Die Behandlung des diabetischen Fußsyndroms besteht in einem multimodalen Therapiekonzept mit den Komponenten Optimierung der Stoffwechseleinstellung, Debridement avitaler Gewebeanteile, ggf. (Teil-)Resektion von Fußknochen, Druckentlastung, Infektionsbehandlung, lokale Wundbehandlung und ggf. Revaskularisation. Ziel der Behandlung ist die vollständige Wundheilung mit Vermeidung einer Amputation.
- Bei Einsatz der HBO handelt es sich grundsätzlich um eine ergänzende

therapeutische Option (adjuvante Behandlung) zu der dargestellten multimodalen Therapie. HBO wird de-finiert als Atmung von 100 % Sauerstoff bei erhöhtem Umgebungsdruck. Bisher wird die HBO von spezialisierten Zentren zur Behandlung von Patienten mit DFS angewandt, wenn diese auf konventionelle Maßnahmen therapierefraktär sind oder durch die Schwere der Erkrankung (ab Wagner-Grad III) eine Bedrohung der Extremität besteht. Die HBO wird bei Vorliegen bestimmter Randbedingungen als adjuvante Maßnahme bei Fortführung der Basistherapie angewendet. Ziel der HBO ist dann bei auf sonstige Maßnahmen therapierefraktären Wunden eine Besserung bis Abheilung, ggf. die Verhinderung einer Amputation oder zumindest Verschiebung der Amputationsebene nach distal. Nebenwirkungen der HBO-Therapie werden selten berichtet.

- Zur Bewertung des Nutzens der adjuvanten HBO-Therapie bei der Behandlung des diabetischen Fußsyndroms wurden insgesamt 8 Primärstudien herangezogen, davon 4 kontrollierte randomisierte Vergleichsstudien (RCTs). Zusammenfassend ist festzustellen, dass alle Studienergebnisse gleichgerichtet sind und positive Effekte der HBO darstellen. Der aussagekräftigste patientenrelevante Endpunkt ist in der Reduktion der Major-Amputationsrate durch die HBO-Therapie zu sehen. Für diesen Endpunkt liegt die höchste Ergebnissicherheit aus der metaanalytischen Auswertung zu Gunsten der HBO-Therapie vor. Diese Auswertung aller relevanten Vergleichsstudien mit Daten zur Major-Amputationsrate lässt eine relative Risikoreduktion von 36 % (95 % KI 22-59 %) durch die adjuvante HBO-Therapie annehmen, ohne Hinweise auf Heterogenität. Eine beschleunigte Wundheilung ist unter Berücksichtigung der oben angeführten erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Auch diesbezüglich sind die Ergebnisse der HBO positiv, jedoch von geringerer Validität, da in den Studien nicht immer die vollständige Wundheilung als Endpunkt gewählt wurde.
- Mit Blick auf die oben getroffenen Ausführungen, die hohe Relevanz der Erkrankung und das vermutliche Versorgungsdefizit bzgl. der Amputationsrate ist eine medizinische Notwendigkeit dieser Therapieform unter bestimmten Umständen anzunehmen. Angesichts der dramatischen Konsequenzen einer Major-Amputation für die Patienten sollte die HBO-Therapie als eine mögliche zusätzliche therapeutische Option gewertet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Mehrzahl der in den Studien behandelten Patienten entweder höhere Wundschweregrade (Wagner-Grad > I) oder komplizierte Heilungsverläufe (Infektionszeichen, fehlende Heilungstendenz innerhalb von 30 Tagen) aufwies. Die Behandlung in der als aussagekräftigste identifizierte Studie von Faglia et al. 1996 erfolgte zudem nach einem interdisziplinären Behandlungskonzept unter Einschluss konservativer und invasiver Diagnose- und Therapieverfahren. Die in dieser Studie festgestellte Senkung der Amputationsrate wurde ausschließlich in der Gruppe der Patienten mit Wagner Grad IV erzielt. Angesichts des erheblichen Aufwandes einer Druckkammertherapie und der damit einhergehenden möglichen Belastungssituation für die Patienten erscheint diese Therapieform daher nur für das diabetische Fußsyndrom medizinisch notwendig, welches auf andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend anspricht und bei dem die Extremität gefährdet ist. In Anbetracht der Schwere dieser klinischen Verläufe erfolgt die Behandlung in der Regel im Rahmen eines stationären Aufenthalts.

- Die Bewertung des Stellenwerts der HBO bei der Indikation diabetischer Fuß ist im deutschen Versorgungskontext komplex. So hat diese Bewertung den Schweregrad der Erkrankung ausreichend zu berücksichtigen. Die gegenwärtige Evidenz an großen Patientenzahlen belegt die Wirksamkeit hinsichtlich signifikanter Senkung der Major-Amputationsrate von Screening- und Frühbehandlungskonzepten in diabetischen Fußambulanz in den niedrigen Krankheitsstadien Wagner I und II (McCabe et al., 1998), wie sie inzwischen in Disease Management Programmen in Deutschland umgesetzt werden. Die Hinweise zur Wirksamkeit der HBO in diesen niedrigen Wagner-Stadien entstammen hingegen aus Studien mit sehr kleinen Fallzahlen, zu denen bisher keine neuen bestätigenden Studien mit ausreichender Fallzahl publiziert wurden. Angesichts der Häufigkeit dieses Krankheitsbildes, die Folgestudien mit ausreichend hohen Patientenzahlen und von hoher Qualität grundsätzlich ermöglicht, bleibt die Notwendigkeit der HBO in diesen Krankheitsstadien des diabetischen Fußes nicht nur unbewiesen. Vielmehr ist zu befürchten, dass Patienten mit niedrigen Wagner-Stadien wirksame Screening- und Frühbehandlungskonzepte in der Hoffnung auf die Wirksamkeit der HBO vorenthalten bleiben. Deshalb ist die Behandlung von Wagner-Graden I und II des diabetischen Fußsyndroms durch die HBO von der Erstattung durch die GKV auszuschließen.

Die Entscheidung des G-BA erfolgte nach insgesamt schwierigen und eingehenden Beratungen. Die oben aufgeführten Aspekte erfuhren dabei im Einzelnen eine durchaus unterschiedliche Bewertung durch die Beteiligten im G-BA. Auch die ursprünglich eingebrachten Beschlussvorschläge sind als Ausdruck dieser Kontroverse anzusehen. Zentraler Punkt war letztlich die Frage, ab welchem Wagner-Stadium eine Anwendung der HBO im Rahmen der Krankenhausbehandlung zu Lasten der GKV angemessen ist. Unstrittig und damit Grundlage für den getroffenen Beschluss war, dass als Voraussetzung für die adjuvante HBO-Anwendung ein Erkrankungszustand, der eine stationäre Behandlung erfordert, vorliegen müsse, insbesondere chirurgische Revaskularisationsmaßnahmen ausgeschöpft sind und keine weiteren Heilungstendenzen erkennbar sind. Diese Kriterien werden in der Regel von Patienten mit DFS Wagner-Stadium > II erfüllt. Weiterhin war von Bedeutung, dass in der für den deutschen Versorgungskontext bedeutenden Leitlinie der DDG zum diabetischen Fußsyndrom für die HBO keine expliziten Empfehlungen abgegeben werden, die HBO in der Leitlinien-Kurzfassung („Praxisleitlinie“) nicht aufgeführt ist und der G-BA die etablierten Verfahren für die Versorgung von DFS im Stadium Wagner II in diesem Zusammenhang als ausreichend ansieht. Zusammenfassend ist daher aus Sicht des G-BA eine Erforderlichkeit der HBO-Therapie im Sinne des § 137c SGB V bezogen auf die Stadien Wagner II nicht gegeben. Ergänzend ist anzumerken, dass der G-BA sich mit dieser Entscheidung im Rahmen vergleichbarer Entscheidungen in anderen Gesundheitssystemen bewegt. So hat beispielsweise auch das Center for Medicare & Medicaid Services (CMS) in den USA entschieden, die Kosten für die Behandlung des diabetischen Fußsyndroms mit HBO erst ab Wagner-Stadium III (ebenfalls geknüpft an Kriterien) zu tragen.

3 Verfahrensablauf

3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Überprüfung der Hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO), Teilindikation HBO bei diabetischem Fußsyndrom (DFS) im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V¹ wurde mit Datum vom 05.11.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (vgl. Anhang A, 6.1) und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V² fortgesetzt.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, S. 11.933 vom 04.06.2002, in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 7/2002, S. 565, und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27, A 1856 vom 05.07.2002, Durchführung des Stellungnahmeverfahrens, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsstelle des Ausschusses Krankenhaus bzw. seines Rechtsnachfolgers wurde die Methode HBO bei der Indikation diabetisches Fußsyndrom in den zuständigen Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 SGB V beraten.

Die sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit wurde von der Themengruppe „HBO“ durchgeführt. Die Themengruppe hat die Ergebnisse ihrer Bewertung in einem Themengruppenbericht vom 22.02.2007 dokumentiert (vgl. Teil B).

Die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext hat der Unterausschuss „Methodenbewertung“ am 28.03.2007 und 26.06.2007 beraten und am 14.08.2007 unter Einbezug der Stellungnahme der Bundesärztekammer abgeschlossen (vgl. Teil C).

Am 18.10.2007 hat der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V zur hyperbaren Sauerstofftherapie beim diabetischen Fußsyndrom beraten und einen inhaltlichen Beschluss gefasst (vgl. Teil C, Kap. 2.4). Am 28.11.2007 hat der Unterausschuss „Methodenbewertung“ die Umsetzung des Beschlusses vom 18.10.2007 im Sinne der Erarbeitung einer entsprechenden Beschlussvorlage beraten. Patientenvertreter des Unterausschusses haben sowohl hinsichtlich des Beschlusses des Beschlussgremiums vom 18.10.2007 als auch im Hinblick auf die Eckpunkte der Entscheidung auf ihre dem widersprechende Auffassung hingewiesen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 13.03.2008 den in Kapitel 4 abgebildeten Beschluss gefasst.

3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 8a SGB V

Der Bundesärztekammer wurden mit Schreiben vom 28.06.2007 der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG, der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung der Spitzenverbände der Krankenkassen und der Themengruppenbericht zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 26.07.2007 eine Stellungnahme abgegeben. Die Stellungnahme wurde in die weiteren Beratungen einbezogen

¹ i.d.F. des GKV-Gesundheitsreformgesetzes vom 22.12.1999

(BGBl I 2626, 2639); geändert durch Art.1 Nr.6 Fallpauschalengesetz vom 23.4.2002 (BGBl I 1412)

² i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

4 Fazit

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Hyperbare Sauerstofftherapie beim diabetischen Fußsyndrom

Vom 13. März 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 13. März 2008 beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 18. Oktober 2007 (BAnz. 2008 S. 295), wie folgt zu ändern:

I. In § 4 wird nach Nummer 2.5 folgende Nummer angefügt:

„2.6 Hyperbare Sauerstofftherapie beim diabetischen Fußsyndrom als alleinige Therapie oder in Kombination

Unberührt von diesem Ausschluss bleibt die adjuvante Anwendung der hyperbaren Sauerstofftherapie bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom im Stadium Wagner \geq III ohne angemessene Heilungstendenz nach Ausschöpfung der Standardtherapie.“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Siegburg, den 13. März 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 Abs. 7 SGB V
Der Vorsitzende

Polonius

Bundesärztekammer

Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

**Stellungnahme der Bundesärztekammer gern. § 91 Abs. 8a SGB V zum
Entwurf des Abschlussberichts
"Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom"
des Unterausschusses "Methodenbewertung im stationären Bereich"
(Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
im Krankenhaus gern. § 137c SGB V)**

Die Bundesärztekammer nimmt zum Entwurf des Abschlussberichts des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 SGB V "Methode: Hyperbare Sauerstofftherapie", Indikation: Diabetisches Fußsyndrom, mit Stand vom 22.02.2007 zur anstehenden Sitzung des zuständigen Unterausschusses "Methodenbewertung" (stationär) wie folgt Stellung:

Die systematische Literaturrecherche in medizinischen Standarddatenbanken hat als primär entscheidungsrelevante Publikationen für die Teilindikation diabetisches Fußsyndrom für die hyperbare Sauerstofftherapie ein systematisches Review mit quantitativer Informations-synthese, Evidenzstufe I a, vier randomisierte kontrollierte Studien, Evidenzstufe I b, zwei prospektiv-vergleichende Kohortenstudien, Evidenzstufe II b, sowie zwei retrospektiv-vergleichende Kohortenstudien, Evidenzstufe III, ergeben.. Weiterhin wurden neun Assess-ments bzw. MDK-Gutachten, und drei ältere systematische Reviews berücksichtigt

Eine kürzlich für Deutschland veröffentlichte nationale Versorgungsleitlinie zum „Typ-2-Diabetes“, Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen, vom Januar 2007 fand nicht mehr Eingang in den Evidenzbericht. Dort wird jedoch die hyperbare Sauerstofftherapie als Behandlungsverfahren unter den therapeutischen Maßnahmen auch nicht erwähnt.

Die Bewertung des systematischen Reviews und der oben genannten Studien ergab, dass der therapeutische Nutzen der hyperbaren Sauerstofftherapie beim komplizierten diabetischen Fußsyndrom adjuvant zu einer Standardtherapie hinsichtlich der Zielgröße einer Verhinderung von Major-Amputationen auf hohem Evidenzniveau als belegt angesehen werden kann.. Bei Auswertung von sechs der in der Literaturrecherche detektierten Primärstudien mit dem Endpunkt Major-Amputation fand sich eine relative Risikoreduktion von 36 %; in der oben aufgeführten Metaanalyse der RCT-Daten aus dem Jahr 2004 betrug diese 31 %.

Bei der Zielgröße einer Verbesserung der Wundheilung ergaben sich gleichgerichtete Hinweise auf eine schnellere und dauerhaftere Abheilung von diabetischen Fußulzera unter zusätzlicher hyperbarer Sauerstofftherapie; die Minor-Amputationsrate erwies sich nicht als signifikant reduziert. Bei fehlenden Hinweisen auf Heterogenität in der Metaanalyse zeigte sich eine Wirksamkeit beim gesamten Schweregrad-Spektrum diabetischer Fußulzera bezüglich der Wagner-Klassifikationsgrade I bis IV. Auch die ausgewerteten Assessments ergaben in der überwiegenden Mehrheit eine positive Nutzenbewertung

Hinsichtlich der sektorspezifischen Beurteilung der Wirtschaftlichkeit und der Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie des Beschlussvorschlages für eine Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V wurden unterschiedliche Bewertungen seitens der DKG und der GKV abgegeben.

Aufgrund einer Erhebung von Kostendaten einer randomisierten kontrollierten Studie im englischen Versorgungskontext schließt die DKG auf potentielle Kostenersparnisse auch unter deutschen Versorgungsbedingungen, da unter adjuvanter hyperbarer Sauerstofftherapie eine geringere Anzahl notwendiger Verbandsvisiten nachweisbar war. Die GKV macht sich diese Einschätzung nicht zu eigen.

Im Gegensatz zur DKG sieht die GKV für die „niedrigen“ Krankheitsstadien Wagner Grad I und II keinen hinreichend sicheren Wirksamkeitsnachweis der adjuvanten hyperbaren Sauerstofftherapie. Ein belastbarer Nachweis für das diabetische Fußsyndrom Wagner Grad III sei ebenfalls nicht erbracht. Als Konsequenz formuliert die GKV in ihrem Beschlussvorschlag, dass die hyperbare Sauerstofftherapie beim diabetischen Fußsyndrom der Stadien Wagner Grad I und II nicht die Kriterien des § 137 c SGB V (ausreichend, zweckmäßig wirtschaftlich) erfüllt und daher nicht mehr zu Lasten der GKV im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden darf. Für die Stadien Wagner Grad III generell sowie Wagner Grad IV ohne Gefährdung der Extremität solle die G-BA-Beschlussfassung gemäß § 21 Abs 4 der Verfahrensordnung einstweilen ausgesetzt werden; nur für die Indikation diabetisches Fußsyndrom im Stadium Wagner Grad IV mit Gefährdung der Extremität soll die adjuvante hyperbare Sauerstofftherapie im Rahmen eines multidisziplinären Therapiekonzeptes weiterhin zu Lasten der GKV angewandt werden dürfen. Nach Beschlussvorschlag der DKG wird demgegenüber für die Indikation diabetisches Fußsyndrom ohne angemessene Heilungstendenz auf andere Maßnahmen festgestellt, dass die adjuvante hyperbare Sauerstofftherapie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung erforderlich ist und damit Leistung der GKV im Rahmen einer stationären Krankenhausbehandlung bleibt.

Nach Auffassung der Bundesärztekammer ist die von Seiten der GKV vorgenommene Einschätzung mit Indikationseingrenzung und Anwendungsbeschränkung vor dem Hintergrund der ausgewerteten Studien evidenzbasiert - insbesondere im Hinblick auf die patientenrelevante Zielgröße Verhinderung einer Major-Amputation - nicht gedeckt, auch wenn generell - für alle Therapieverfahren beim

diabetischen Fußsyndrom - verblindete, prospektive randomisierte Evaluationsstudien mit umfangreicheren Stichprobenumfängen wünschenswert wären. Für eine evidenz-basierte Bewertung sind die tatsächlichen Einschlusskriterien der jeweiligen Evaluationsstudien maßgeblich: In die Wirksamkeitsuntersuchungen wurden Patienten aller Wagner-Schweregrade eingeschlossen, eine Heterogenität des Therapieeffektes zeigte sich offenbar auch bezüglich einer Wagner-Graduierung nicht. Allerdings wurden ganz überwiegend in die Evaluationsstudien - insbesondere in die hinsichtlich Methodik und Fallzahl aussagekräftigste Studie - Patienten mit Wagner-Stadien II bis IV eingeschlossen.

Wir würden uns daher im Wesentlichen dem Beschlussvorschlag der DKG anschließen wollen und eine potentielle Indikation - auch im Sinne einer medizinischen Notwendigkeit - **für die adjuvante hyperbare Sauerstofftherapie bei an einem diabetischen Fußsyndrom leidenden Patienten mit Wundschweregraden größer als Wagner-Grad 1 und komplizierter Wundheilung (Infektionszeichen sowie fehlende Heilungstendenz innerhalb von 30 Tagen)** im Rahmen eines multidisziplinären Therapiekonzeptes sehen; bei einer Nekrose von Fußteilen mit drohendem Extremitätenverlust ist unseres Erachtens aufgrund der in Evaluationsstudien nachgewiesenen signifikanten Risikoreduktion für eine Major-Amputation eine mögliche Anwendung obligat in Erwägung zu ziehen

In diesem Zusammenhang weisen wir darauf hin, dass unseres Wissens in den USA im Rahmen der staatlichen Medicare- bzw. Medicaid-Versorgung an einem diabetischen Fußsyndrom leidende Patienten ab einem Wagner-Schweregrad II bei fehlender Response auf Standardtherapie eine zusätzliche adjuvante hyperbare Sauerstoffbehandlung in Anspruch nehmen können; **deutsche GKV-Patienten sollten im Vergleich zu US-amerikanischen Medicare- bzw. Medicaid-Patienten hinsichtlich der medizinischen Versorgung nicht schlechter gestellt werden.**

Berlin, den 26.07.2007

gez.

Dr. med. Regina Klakow-Franck, MA
Dezernentin

Für die Literaturlauswertung;

Dr. med. Hermann Wetzel, M.Sc
Referent

Cochrane Database of Systematic Reviews

Kranke P, M Bennett, I Roeckl-Wiedmann, S Debus: Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds . *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 3

Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD004123.pub2 This version first published online: 26 January 2004 in Issue 1, 2004

Date of Most Recent Substantive Amendment: 14 October 2003

This record should be cited as: Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004123. DOI: 10.1002/14651858.CD004123.pub2.

[Next >](#)

Abstract

Background

Chronic wounds are common and present a health problem with significant effect on quality of life. The wide range of therapeutic strategies for such wounds reflects the various pathologies that may cause tissue breakdown, including poor blood supply resulting in inadequate oxygenation of the wound bed. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has been suggested to improve oxygen supply to wounds and therefore improve their healing.

Objectives

To assess the benefits and harms of adjunctive HBOT for treating chronic ulcers of the lower limb (diabetic foot ulcers, venous and arterial ulcers and pressure ulcers).

Search strategy

We searched the Cochrane Wounds Group Specialised Trial Register (searched 6 February 2003), CENTRAL (The Cochrane Library Issue 1, 2003), Medline (1966 - 2003), EMBASE (1974 - 2003), DORCTHIM (1996 - 2003), and reference lists of articles. Relevant journals were handsearched and researchers in the field were contacted.

Selection criteria

Randomised studies comparing the effect on chronic wound healing of therapeutic regimens which include HBOT with those that exclude HBOT (with or without sham therapy).

Data collection and analysis

Three reviewers independently evaluated the quality of the relevant trials using the validated Oxford-Scale (Jadad 1996) and extracted the data from the included trials.

Main results

Five trials contributed to this review. Diabetic foot ulcer (4 trials, 147 patients): Pooled data of three trials with 118 patients showed a reduction in the risk of major amputation when adjunctive HBOT was used, compared to the alternative therapy (RR 0.31, 95% CI 0.13 to 0.71). Sensitivity analysis for the allocation of dropouts did not significantly alter that result. This analysis predicts that we would need to treat 4 individuals with HBOT in order to prevent 1 amputation in the short term (NNT 4, 95% CI 3 to 11). There was no statistically significant difference in minor amputation rate (pooled data of two trials with 48 patients). Healing rates were reported in one trial (Abidia 2003) which showed a significant improvement in the chance of healing 1 year after therapy (RR for failure to heal with sham 2.3, 95%CI 1.1 to 4.7, P=0.03), although no effect was determined immediately post HBOT, nor at 6 months. Further, the beneficial effect after 1 year was sensitive to allocation of dropouts. Venous ulcer: (1 trial, 16 patients): This trial reported data at six weeks (wound size reduction) and 18 weeks (wound size reduction and healing rate) and suggested a significant benefit of HBOT in terms of reduction in ulcer area only at 6 weeks (WMD 33%, 95%CI 19% to 47%, P<0.00001). Arterial and pressure ulcers: No trials that satisfied inclusion criteria were located.

Authors' conclusions

In people with foot ulcers due to diabetes, HBOT significantly reduced the risk of major amputation and may improve the chance of healing at 1 year. The application of HBOT to these patients may be justified where HBOT facilities are available, however economic evaluations should be undertaken. In view of the modest number of patients, methodological shortcomings and poor reporting, this result should be interpreted cautiously however, and an appropriately powered trial of high methodological rigour is justified to verify this finding and further define those patients who can be expected to derive most benefit from HBOT.

Regarding the effect of HBOT on chronic wounds associated with other pathologies, any benefit from HBOT will need to be examined in further, rigorous randomised trials. The routine management of such wounds with HBOT is not justified by the evidence in this review.

Plain language summary

We found some evidence that people with diabetic foot ulcers are less likely to have a major amputation if they receive hyperbaric oxygen therapy. This is based on three randomised trials with a limited number of patients. Further research is needed.

Chronic wounds, often associated with diabetes, arterial or venous disease are common and have a high impact on the well-being of those affected. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is a treatment designed to increase the supply of oxygen to wounds that are not responding to other measures to treat them. HBOT involves people breathing pure oxygen in a specially designed chamber (such as that used for deep sea divers suffering pressure problems after resurfacing).

The review of trials found that HBOT seems to reduce the number of major amputations in people with diabetes who have chronic foot ulcers, and may reduce the size of wounds caused by disease to the veins of the leg, but found no evidence to confirm or refute any effect on other wounds caused by lack of blood supply through the arteries or pressure ulcers.



AWMF-Register Nr.	091/001	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V.

Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz

Stand: 12.06.2012 Version 1

Verabschiedet durch die Vorstände der beteiligten wissenschaftlichen Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Angiologie/ Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCh)

Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Diabetes-Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG)

Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie/ Gesellschaft für Geriatrische Medizin e.V. (DGGG)

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e.V. (DGPRÄC)

Deutsche Gesellschaft für Phlebologie e.V. (DGP)

Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e.V. (GTÜM)

Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und andere am Versorgungsprozess beteiligte Berufsgruppen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte und andere am Versorgungsprozess beteiligte Berufsgruppen rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit – insbesondere von Dosierungsangaben – keine Verantwortung übernehmen.

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite <http://www.awmf-online.de/> bzw. <http://leitlinien.net> zugänglich.

9.	Physikalische Interventionen	203
	10.2.7. Hyperbare Sauerstofftherapie	225

10.2.7. Hyperbare Sauerstofftherapie

Welchen Effekt hat die hyperbare Sauerstofftherapie auf die Wundheilung im Vergleich zu keiner hyperbaren Sauerstofftherapie? Welchen Effekt hat die hyperbare Sauerstofftherapie im Vergleich mit anderen relevanten Verfahren? Mit welchen Effekten ist in den verschiedenen Stadien (Granulation, Exsudation) zu rechnen?

Freier J., Welslau W.

Tabelle 141: Hyperbare Sauerstofftherapie

Evidenz	3 systematische Übersichtsarbeiten:
	Hailey et al. 2007 (360) daraus 3 RCTs und 3 Non-RCTs (Controlled Trials) (361-366)
	Hinchliffe et al. 2008 (300) daraus 1 RCT (363)
	Kranke et al. 2004 (367) daraus 4 RCTs (362, 363, 366, 368)
	2 RCTs:
	Kessler et al. 2003 (369)
	Löndahl et al. 2010 (106)

Wirksamkeitsprinzip Bei der hyperbaren Sauerstofftherapie (hyperbare Oxygenierung, HBO) handelt es sich um eine ergänzende therapeutische Option (adjuvante Behandlung) zu einer multimodalen Therapie. HBO wird definiert als Atmung von 100 % Sauerstoff bei erhöhtem Umgebungsdruck zwischen 2,0 und 2,5 bar Gesamtdruck. Hierdurch erhöht sich die Menge des im Plasma physikalisch gelösten Sauerstoffs. Durch Sauerstoffatmung bei 2,0 bis 2,5 bar Umgebungsdruck kann eine Erhöhung des arteriellen pO₂ auf > 1500 mmHg erreicht werden. Der pO₂ im Gewebe und die O₂-Diffusion im Gewebe steigen proportional zum Anstieg des arteriellen pO₂. Die Hyperoxygenierung im Rahmen der HBO-Therapie soll ischämiebedingte oder aufgrund anderer Faktoren entstandene Gewebshypoxien revidieren und so pathophysiologische Regelkreise durchbrechen. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen einen Effekt erhöhter Sauerstoff-Partialdrücke auf die Wundheilung über die reine Hypoxiebeseitigung hinaus, wodurch es zu einer signifikant verbesserten Heilung kommt. Es wird vermutet, dass hyperbarer Sauerstoff dabei als spezifischer Signaltransducer wirkt. Im Experiment führt HBO zur Sekretion des Wachstumsfaktors TNF- α , zur Sekretion des für die Angiogenese wichtigen Makrophagen-VEGF (Vascular endothelial growth factor) und zur Hochregulation von wachstumsfaktor-spezifischen Rezeptoren in Fibroblasten. Weiter bewirkt HBO eine dosisabhängige Stimulierung der Fibroblasten-Proliferation und deren Syntheseleistung an extrazellulärer Matrix, wie Hyaluronsäure und Proteoglykane. Daneben wurde eine Induktion von PDGF (platelet derived growth factor) -Rezeptoren nachgewiesen, eine Verringerung der systemischen inflammatorischen Reaktion sowie die Unterdrückung der bakteriellen Toxinsynthese bei Anaerobierinfektion (370-372).

Die HBO wird in spezialisierten Zentren zur Behandlung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom angewandt, wenn diese auf konventionelle Maßnahmen therapierefraktär sind oder durch die Schwere der Erkrankung (ab Wagner-Grad III) die Gefahr einer Amputation der Extremität besteht. Ziel der HBO ist, bei auf sonstige Maßnahmen therapierefraktären Wunden, eine Besserung bis Abheilung, ggf. die Verhinderung einer Amputation oder zumindest Verschiebung der Amputationsebene nach distal.

Anwendungshinweise

Das European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) empfiehlt die HBO nur dann einzusetzen, wenn mittels transkutanem „Sauerstoff-Mapping“ eine pO₂-Erhöhung unter hyperbaren Bedingungen nachweisbar ist (373).

Nebenwirkungen: Selten können durch die Therapie hyperoxiebedingte zerebrale Krampfanfälle ausgelöst werden. Die Inzidenz wird in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten und verschiedenen Risikofaktoren in der Literatur mit ca. 0,7 : 10.000 angegeben (374). Bei den darüber hinaus berichteten Nebenwirkungen handelt es sich in der Regel um druckbedingte Affektionen an Mittelohr und Trommelfell (Barotrauma). Diese bedingen oft nur ein Aussetzen der HBO-Therapie für wenige Tage. Die Inzidenz wird in der Literatur mit ca. 1:100 angegeben.

Hintergrundtext:

Für diese Fragestellung konnten drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die insgesamt acht RCTs einschlossen. Zudem wurden noch zwei weitere RCTs eingeschlossen, die für die Fragestellung relevant waren. Die Arbeiten und ihre Ergebnisse werden nachfolgend dargestellt.

Kranke et al. 2004 (367)

Dieses Cochrane Review bewertete Nutzen und Schaden einer adjuvanten HBO-Therapie bei chronischen Ulcera der unteren Extremität. Hierzu wurden nur randomisierte,

kontrollierte Studien mit Patienten mit Druckulcera, venösen, arteriellen und diabetischen Ulcera bewertet. Für die Indikation diabetisches Fußsyndrom wurden insgesamt vier Studien identifiziert (362, 363, 366, 375). Zudem wurde eine Arbeit zu venösen Ulcera (368) bewertet. Die Daten von drei Studien (362, 363, 366) mit insgesamt 118 Patienten konnten zu einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Sie zeigten eine Verminderung des Risikos für Major-Amputationen bei zusätzlicher Therapie mit HBO im Vergleich zu einer Standardtherapie (RR 0,31; 95%-KI 0,13 bis 0,71). Sensitivitätsanalysen hatten keinen signifikanten Einfluss auf dieses Ergebnis. Die Autoren kommen zu dem Fazit, dass die HBO-Therapie bei Patienten mit diabetischen Fußulcera das Risiko einer Major-Amputation signifikant vermindert und die Chancen auf vollständige Wundheilung nach einem Jahr möglicherweise verbessern kann.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Risikos für Minor-Amputationen gezeigt werden (RR 2,20; 95%-KI 0,65 bis 8,72). In einer Studie (366) werden Ergebnisse zu unter Behandlung abgeheilten Wunden zu verschiedenen Zeitpunkten berichtet.

In der Studie zu venösen Ulcera (368) zeigte sich nach 18 Wochen Nachbeobachtungszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe eine höhere Anzahl von abgeheilten Ulcera in der Gruppe, die mit HBO behandelt wurde. Das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant (RR 1,31; 95%-KI 0,85 bis 2,02).

Hailey et al. 2007 (360)

Diese systematische Übersichtsarbeit der kanadischen HTA-Behörde zur Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte schloss neben den drei bereits in Kranke et al. 2004 eingeschlossenen RCTs (362, 363, 366) noch drei weitere, nicht randomisierte, kontrollierte Arbeiten (361, 364, 365) ein, die für diese Leitlinie relevant sind.

In einer Meta-Analyse der sechs Arbeiten hinsichtlich der Anzahl von Patienten mit geheilten Wunden zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der HBO-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR 1,95; 95%-KI 1,55 bis 2,39). Die Nachbeobachtungszeit schwankte zwischen vier und 36 Monaten und war bei der Hälfte der Studien nicht angegeben.

Hinchliffe et al. 2008 (300)

Die systematische Übersichtsarbeit von Hinchliffe et al. 2008 betrachtete zahlreiche Behandlungen bei diabetischem Fußsyndrom. Bezüglich der HBO-Therapie wurden fünf Arbeiten (362-364, 366, 369) eingeschlossen. Durch den breiten Fokus der Arbeit ließen sich nur Angaben für einen relevanten Endpunkt, Amputation, entnehmen. Diese basieren auf einer einzigen Studie mit 68 Patienten (363). Die Evidenz ist gering (Randomisierung unklar, keine Verblindung, chirurgische Behandlung nach Randomisierung, ungleiche Gruppen zu Studienbeginn). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit Amputationen (keine weiteren Angaben) nach Behandlung mit HBO im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR 0,26; 95%-KI 0,08 bis 0,84).

Kessler et al. 2003 (369)

Diese randomisierte, kontrollierte Studie wurde mit 28 Menschen mit Diabetes (Typ 1 und 2) mit Ulzerationen nach Wagner-Klassifikation Grad I bis III, Abwesenheit klinischer Zeichen einer Arteriopathie und fehlender Heilungstendenz über mindestens drei Monate durchgeführt. Die Patienten

der Kontrollgruppe erhielten eine konservative Therapie, die Patienten der Studiengruppe zusätzlich eine Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff von 90 Minuten unter 2,5 bar zweimal täglich über zwei Wochen. Ein Patient wurde aufgrund eines Barotraumas aus der Studie genommen.

Die Beobachtungsdauer betrug vier Wochen. In der Studiengruppe konnte eine Reduktion der Ulcusfläche um 42 % ($41,8 \pm 25,5$) innerhalb der ersten 15 Tage beobachtet werden, in der Kontrollgruppe im Durchschnitt nur um 22 % ($21,7 \pm 16,9$) ($p = 0,037$). Allerdings glich sich dieser Unterschied in den folgenden 14 Beobachtungstagen unter weiterer konservativer Therapie an. Die Autoren kommen daher zum Schluss, dass die hyperbare Sauerstofftherapie in der Beschleunigung der Heilung chronischer diabetischer Fußulcera wirksam ist. Aufgrund der beobachteten Angleichung der Ergebnisse in der längeren Betrachtung werden weitere, zeitabhängige Studien empfohlen.

Studiendesign und Studiendurchführung wurden in der GRADE-Systematik mit „moderat“ bewertet. Allerdings ist die Fallzahl klein und hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Gruppen fehlt eine Gegenüberstellung der Studiengruppen nach Wagner-Graden. Aussagen über die Rate vollständiger Heilungen und über den langfristigen Therapieerfolg können nicht getroffen werden.

Löndahl et al. 2010 (106)

Bei der HODFU-Studie (Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetics with Chronic Foot Ulcers) handelt es sich um eine randomisierte, monozentrische, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte klinische Studie. In dieser Studie wurde die Wundheilung beim DFS unter HBO untersucht. Es fanden über einen Zeitraum von acht Wochen 40 Druckkammerbehandlungen mit 100 % Sauerstoff bzw. Raumluft (Schein-HBO) in Kombination mit einer Standardtherapie ambulant statt. In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die Wunden aufwiesen, welche in einem Zeitraum von > 3 Monaten nicht verheilt waren. Außerdem wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine adäquate periphere Perfusion aufwiesen oder nach Ausschöpfung der Revaskularisationsmöglichkeiten. Die Einteilung der Wunde erfolgte nach der Wagner-Klassifikation (Wagner II bis IV). Als Ausschlusskriterium galten gefäßchirurgische Eingriffe in den letzten zwei Monaten, chronische Lungenerkrankungen (COPD) und Alkohol- bzw. Drogenkonsum. Während der ganzen Untersuchung wurden die Patienten nach internationalem Standard in einer diabetologischen Schwerpunkt Einrichtung behandelt. Die Nachuntersuchungen erfolgten jeweils wöchentlich bis zur zehnten Woche und dann in einem Intervall von drei Monaten bis zu dem Endpunkt nach einem Jahr. Als primärer Endpunkt galt die abgeheilte Wunde. Als sekundärer Endpunkt mit Studienende galt eine Major-Amputation oder der Tod des Patienten. Anhand der GRADE-Methodik wird die Qualität der Evidenz als „hoch“ bewertet.

In der Intention-to-treat (ITT)-Analyse wurde eine komplette Heilung des Ulcus für mindestens ein Jahr Nachbeobachtungszeit bei 37 Patienten erreicht: in der HBO-Gruppe bei 25/48 (52 %) und in der Kontrollgruppe bei 12/42 (29 %) (RR 2,14; 95%-KI 1,18 bis 3,88). Auch nach einem Jahr

Nachbeobachtung war die Heilungsrate der lange vorbestehenden chronischen Ulcera in der HBO-Gruppe doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (RR 2,19; 95%-KI 1,19 bis 4,01).

Seite 228 von 279 aktueller Stand: 12.06.2012

Fazit

Zusammenfassend ist festzustellen, dass alle Studienergebnisse gleichgerichtet sind und positive Effekte der HBO darstellen. Der aussagekräftigste patientenrelevante Endpunkt ist in der Reduktion der Major-Amputationsrate durch die HBO-Therapie zu sehen. Für diesen Endpunkt liegt die höchste Ergebnissicherheit aus der Meta-Analyse zugunsten der HBO-Therapie vor.

Eine beschleunigte Wundheilung ist unter Berücksichtigung der oben angeführten erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Auch diesbezüglich sind die Ergebnisse der HBO positiv, jedoch von geringerer Validität, da in den Studien nicht immer die vollständige Wundheilung als Endpunkt gewählt wurde.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Mehrzahl der in den Studien behandelten Patienten entweder höhere Wundschweregrade (Wagner Grad > I) oder komplizierte Heilungsverläufe (Infektionszeichen, fehlende Heilungstendenz innerhalb von 30 Tagen) aufwiesen. Die Behandlung in der als aussagekräftigste identifizierten Studie von Löndahl et al. 2010 (106) erfolgte zudem nach einem interdisziplinären Behandlungskonzept unter Einschluss konservativer und invasiver Diagnose- und Therapieverfahren.

Nach GRADE werden die meisten berücksichtigten Studien hinsichtlich der Studienqualität (quality) als „moderate“ bewertet, eine Studie mit „high“ (106).

Insgesamt führt die vorliegende Datenlage zur Leitlinien-Empfehlung, die Hyperbare Sauerstofftherapie sollte bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom nach Ausschöpfen von Revaskularisationsmaßnahmen bei amputationsbedrohter Extremität als zusätzliche Therapieoption verwendet werden. Die Stärke dieser einstimmig konsentierten Empfehlung entspricht der Qualität der vorliegenden Daten.

Tabelle 142: GRADE Evidenzprofil HBO 1

Author(s): Abidia A, Laden G, Kuhan G, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a doubleblind randomised-controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 25: 513-518. Doctor N, Pandya S, Supe A Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. Journal of Postgraduate Medicine 1992;38(3):112-4. Foglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. Diabetes Care 1996;19(12):338-43.

Date: 2010-07-05

Question: Should Systemic hyperbaric oxygen vs hyperbaric air be used for patients with diabetic ulcers?

Settings:

Bibliography: Kranke P, Bonnett MH, Ochs SE, Reeckl-Wiedmann L, Schnabel A Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004. Issue 1. Art. No.: CD004123. DOI: 10.1002/14651858.CD004123.pub2.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
Na of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publications	No of patients	Effect	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of ulcers healed at end of treatment (follow-up 6 weeks)												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/8 (62.5%)	1/8 (12.5%) 0%	RR 5.00 (1.67 to 29.94) ³ (from 3)	500 more per 1000 (more to 3618 more) 0 more per 1000 (from 3 more to 0 more)	MODERATE	IMPORTANT
reduction in ulcer area (follow-up 6 weeks; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	8	6		MD 0 higher (C) to G higher ⁴	MODERATE	IMPORTANT
Number of ulcers healed at 6 months												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/8 (62.5%)	2/8 (25%) 0%	RR 2.6 (0.78 to 8.9) ³ (from 55)	375 more per 1000 (more) fewer to 1975 more 0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)	MODERATE	IMPORTANT
Number of ulcers healed at 1 year												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/0 (62.5%)	0/8 (0%) 0%	RR 0 (1.85 to 0) ⁵	0 fewer per 1000 (from 0 more to 0 fewer) 0 fewer per 100G (from 0 more to 0 fewer)	MODERATE	IMPORTANT
Major amputations (follow-up 7 years ⁶)												
3	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6/160 (10%)	19/58 (32.8%) 0%	RR 0.31 (0.13 to 0.71)	22 fewer per 100G (from 95 fewer to 285 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	MODERATE	IMPORTANT
Minor amputations (follow-up 7 years ⁶)												
2	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	5/24 (23.8%)	2/24 (8.3%) 0%	RR 2.20 (0.65 to 7.21)	100 more per 1000 (from 29 fewer to 643 more) G more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)	LOW	IMPORTANT

¹ Abidia et al., 2001 Study design was rated 9/9. Allocation concealment adequate.

² Large CI.

³ RR and CIs not reported, incorrect in Kranke 2004, calculated separately.

⁴ Median decrease of wound area, at 6 week follow up, in the intervention group was 100% compared with 52% in the control group (p=0.027, Mann-Whitney).

⁵ RR: Inf (1 E Inf) RR and CIs not reported, incorrect in Kranke 2004, calculated separately.

⁶ 3 trials reported this outcome at final follow-up (Doctor 1992 at discharge), Foglia 1396 (7 weeks): Abidia 2003 (1 year)).

⁷ Abidia et al. 2003. Study design was rated 9/9. Allocation concealment adequate. Doctor 1992 and Foglia 1996, appear to be unblinded. ⁸ at final follow-up [Doctor 1992 (at discharge); Abidia 2003 (1 year)].

⁹ Abidia et al., 2003 Study design was rated 9/9. Allocation concealment adequate. Doctor 1992 appears to be unblinded.

S3-Leitlinie 091-001 „Lokaltherapie chronischer Wunden bei den Risiken CVI, PAVK und Diabetes mellitus“

Tabelle 143: GRADE Evidenzprofil HBO 2

Author(s): Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1994;93(4):829-33.
Date: 2010-07-14
Question: Should HBOT at 2.5 ATA for 90mins on 30 occasions over 6 weeks vs air breathing sham be used for venous ulcers?
Settings:
Bibliography: Kranke P, Bennett MH, Debus SE, Roeckl-Wiedmann I, Schnabel A. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004123. DOI: 10.1002/14651858.CD004123.pub2

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							HBOT at 2.5 ATA for 90mins on 30 occasions over 6 weeks	air breathing sham	Relative (95% CI)	Absolute		
Ulcers healed (follow-up 18 weeks)												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	8/8 (100%)	6/8 (75%) 0%	RR: 1.31 (0.85 to 2.02)	232 more per 1000 (from 112 fewer to 765 more) 0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Wound size reduction at end of treatment (follow-up 6 weeks; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	8	8	-	MD 33.00 higher (18.97 to 47.03 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ states: patients, treating physician and outcome assessor were blinded.
² Wide CI.

Tabelle 144: GRADE Evidenzprofil HBO 3

Author(s): Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992;38(3):112-4, 111. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19(12):1338-43. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25(6):513-8. Baroni G, Porro T, Faglia E, Pizzi G, Mastropasqua A, Oriani G, et al. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care* 1987;10(1):81-6. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, Pfeifer MA. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea Hyperb Med* 1997;24(3):175-9. Kalani M, Järneskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complicat* 2002;16(2):153-8.
Date: 2010-04-28

Question: Should hyperbaric oxygen therapy vs standard care alone be used for diabetic foot ulcer?¹

Settings:

Bibliography: Hailey D, Jacobs P, Perry DC, Chuck A, Morrison A, Boudreau R. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcer: An Economic Analysis [Technology report no 75]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							hyperbaric oxygen therapy	standard care alone	Relative (95% CI)	Absolute		
Number of patients with healed wounds (follow-up 4-36 months²)												
6	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	80/96 (83.3%)	38/89 (42.7%) 0%	RR 1.95 (1.55 to 2.39)	406 more per 1000 (from 235 more to 593 more) 0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ A range of cost-effectiveness data and a decision model is presented in the report but not included here. Economic analysis is also provided in Medical Advisory Secretariat. Hyperbaric oxygen therapy for non-healing ulcers in diabetes mellitus: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2005; 5 (11)

² Unclear in 3/6 trials

³ 7 trials included: 3 rcts, 3 non-rcts. Quality: 2x good, 3x fair, 1x poor to fair

S3-Leitlinie 091-001 „Lokaltherapie chronischer Wunden bei den Risiken CVI, PAVK und Diabetes mellitus“

Tabelle 145: GRADE Evidenzprofil HBO 4

Author(s): Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1338–1343.
Date: 2010-07-06
Question: Should Systemic hyperbaric oxygen therapy (2.5 ATA, 90 min daily until healing or amputation) vs standard care be used for diabetic ulcers (Wagner grade 2-4)?
Settings:
Bibliography: Hinchliffe R.J., Valk G. D., Apelqvist J., Armstrong, D. G., Bakker, K. Game, F. L., Hartemann-Heurtier, A., L'ondahl, M., Price, P. E., van Houtum, W. H. Jeffcoate, W. J. 2008, A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(Suppl 1): S119–S144.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Systemic hyperbaric oxygen therapy (2.5 ATA, 90 min daily until healing or amputation)	standard care	Relative (95% CI)	Absolute		
Amputation												
1	randomised trials	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none	3/35 (8.6%)	11/33 (33.3%) 0%	RR 0.26 (0.08 to 0.84) ³	247 fewer per 1000 (from 53 fewer to 307 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Study quality 5/9. Randomization process unclear. Not blinded. High frequency of vascular surgery after randomization. Mean age in the intervention group 61.7 years versus 65.6 years in the control group.

² Time to healing not reported

³ These results were not reported in the systematic review but were extracted from the abstract. The systematic review states: 30% fewer major amputations in Wagner grade 4 patients (p<0.016)

Tabelle 146: GRADE Evidenzprofil HBO 5

Author(s):
Date: 2010-07-05
Question: Should hyperbaric oxygen vs standard care be used for neuropathic ulcers (Wagner grade 1-3)?
Settings:
Bibliography: Kessler L, Bilbault P, Ortega F, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003; 26:2378–2382.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							hyperbaric oxygen	standard care	Relative (95% CI)	Absolute		
reduction in ulcer area - 4 weeks (follow-up 4 weeks; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	15	13	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ¹	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Number of ulcers healed (follow-up 4 weeks)												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	2/15 (13.3%) 0%	0/13 (0%) 0%	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer) 0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ 62% reduction for HBOT group compared with 55% reduction (NS).

² Low numbers of events

S3-Leitlinie 091-001 „Lokalthherapie chronischer Wunden bei den Risiken CVI, PAVK und Diabetes mellitus“

Tabelle 147: GRADE Evidenzprofil HBO 6

Author(s):

Date: 2010-12-03

Question: Should hyperbaric oxygen therapy vs hyperbaric air be used for healing of chronic foot ulcers in diabetic patients?

Settings: clinic

Bibliography: I ONDAHI M et al. 2010. Hyperbaric Oxygen Therapy Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Patients With Diabetes. Diabetes Care 33:998-1003.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							hyperbaric oxygen therapy	hyperbaric air	Relative (95% CI)	Absolute		
complete healing of index ulcer (follow-up 1 years¹; complete epithelial regeneration)												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	22/38 (57.9%)	10/37 (27%)	RR 2.14 (1.18 to 3.88)	308 more per 1000 (from 49 more to 778 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
							0%	0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)				
complete healing of index ulcer (follow-up 1 years; complete epithelial regeneration)												
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	25/48 (52.1%)	12/42 (28.6%)	RR 2.19 (1.19 to 4.01)	340 more per 1000 (from 54 more to 860 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
							0%	0 more per 1000 (from 0 more to 0 more)				

¹ a sub analysis of the 1 yr ITT analysis of patients completing >35 HBOT sessions

Erstellungsdatum: 06/2012

Nächste Überprüfung geplant: 04/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

Quelle	MAGNUS LÖNDAHL , MD, ANDERS NILSSON, MD, PER KATZMAN, MD, PHD CHRISTER HAMMARLUND, MD, PHD Hyperbaric Oxygen Therapy Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Patients With Diabetes. Diabetes Care 33:998–1003, 2010 (= HODFU Studie)
Dokumenttyp	randomisierte, monozentrische, doppelt verblindete, placebokontrollierte klinische Studie in ambulanter Versorgung
Evidenzkategorie	Ib
Methodik	The outcomes for the group receiving HBOT were compared with those of the group receiving treatment with hyperbaric air. Treatments were given in a multi-place hyperbaric chamber for 85 min daily (session duration 95 min), five days a week for eight weeks (40 treatment sessions). The study was performed in an ambulatory setting.
Indikation	chronic ulcers of the lower limb associated with diabetes,
Fragestellung	The aim of this study was to evaluate the effect of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in the management of chronic diabetic foot ulcers.
Patientenzahl	94
Ergebnisse	Ninety-four patients with Wagner grade 2, 3, or 4 ulcers, which had been present for 3 months, were studied. In the intention-to-treat analysis, complete healing of the index ulcer was achieved in 37 patients at 1-year of follow-up: 25/48 (52%) in the HBOT group and 12/42 (29%) in the placebo group (P 0.03). In a sub-analysis of those patients completing 35 HBOT sessions, healing of the index ulcer occurred in 23/38 (61%) in the HBOT group and 10/37 (27%) in the placebo group (P 0.009). The frequency of adverse events was low.
Fazit der Autoren	The HODFU study showed that adjunctive treatment with HBOT facilitates healing of chronic foot ulcers in selected patients with diabetes.
Studiendesign	Behandlungsarme parallel.
Zahl der Zentren	Ein Zentrum.
Randomisierung	Zuteilung mittels versiegeltem Umschlag nach einem vorher festgelegten Code.
Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Der Randomisierungscode war nur dem Bediener der Druckkammer bekannt. Concealment gegeben.
Verblindung der Behandlung	Patienten und Behandler verblindet.
Beobachtungsdauer	Dokumentation nach der 15. und 30. Druckkammerbehandlung, Nachbeobachtung 6 Wochen, 6 Monate und 1 Jahr nach Druckkammerbehandlung.
Erhebung der primären Zielkriterien	Primäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Komplette Epithelialisierung der Ulkusfläche • Tiefe des Ulkus • Infektionszeichen. Erfassung durch computergestützte Auswertung von Ulkuskopien, die in digitale Bilder umgewandelt wurden. Die Zielkriterien sind patientennah und relevant.

Erhebung der sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> Lebensqualität: Erfassung durch HAD scale, SF-36 Eingeschränkte ökonomische Evaluation. 																																								
Ergebnisse	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HBO-Gruppe</th> <th>Kontroll-Gruppe</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Ulkusabheilung</td> </tr> <tr> <td>Nach 6 Wochen</td> <td>5/8</td> <td>1/8</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Nach 6 Monaten</td> <td>5/8</td> <td>2/8</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Nach 1 Jahr</td> <td>5/8</td> <td>0/8</td> <td>p = 0,026</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Rückgang Ulkusgröße (im Mittel)</td> </tr> <tr> <td>Nach 6 Wochen</td> <td>100 %</td> <td>52 %</td> <td>p = 0,027</td> </tr> <tr> <td>Nach 6 Monaten</td> <td>100 %</td> <td>95 %</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Major-Amputationen</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Minor-Amputationen</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table>		HBO-Gruppe	Kontroll-Gruppe		Ulkusabheilung				Nach 6 Wochen	5/8	1/8	NS	Nach 6 Monaten	5/8	2/8	NS	Nach 1 Jahr	5/8	0/8	p = 0,026	Rückgang Ulkusgröße (im Mittel)				Nach 6 Wochen	100 %	52 %	p = 0,027	Nach 6 Monaten	100 %	95 %	NS	Major-Amputationen	1	1	NS	Minor-Amputationen	1	0	NS
		HBO-Gruppe	Kontroll-Gruppe																																						
	Ulkusabheilung																																								
	Nach 6 Wochen	5/8	1/8	NS																																					
	Nach 6 Monaten	5/8	2/8	NS																																					
	Nach 1 Jahr	5/8	0/8	p = 0,026																																					
Rückgang Ulkusgröße (im Mittel)																																									
Nach 6 Wochen	100 %	52 %	p = 0,027																																						
Nach 6 Monaten	100 %	95 %	NS																																						
Major-Amputationen	1	1	NS																																						
Minor-Amputationen	1	0	NS																																						
Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine.																																								
Fazit der Autoren	Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die HBO das Potenzial hat, die Abheilung ischämischer diabetischer Fußulzerationen zu verbessern, und sie als Bestandteil in das Behandlungskonzept dieser Ulzera aufgenommen werden sollte. Aufgrund der kleinen Fallzahl sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten. Die Studie zeigt die Notwendigkeit der Durchführung einer großen Multicenter-Studie, um die Ergebnisse zu bestätigen.																																								
Abschließende Bewertung	Es handelt sich um eine qualitativ hochwertige Studie, die den Nutzen der HBO für Patienten bis Wagner Grad II untersucht, bei denen keine Gefäßintervention möglich war. Die Stärke der Studie ist in der Randomisierung und Verblindung, sowie dem langen Nachbeobachtungszeitraum zu sehen. Schwäche der Studie ist die kleine Fallzahl. Insofern lassen sich nur																																								

Hyperbare Sauerstoff Therapie fördert die Heilung von chronischen Fußgeschwüren bei Patienten mit Diabetes

MAGNUS LÖNDAHL, MD¹, ANDERS NILSSON, MD², CHRISTER HAMMARLUND, MD, PHD³, PER KATZMAN, MD, PHD¹
Diabetes Care 33:998–1003, 2010

Ins Deutsche übertragen von Chr. Heiden

Zielsetzung: Sowohl für Patienten, als auch für die Gesundheitssysteme sind chronische diabetische Fußulzera Grund für erhebliche Betroffenheit. Ziel dieser Untersuchung ist es die Wirksamkeit der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) in der Behandlung chronischer diabetischer Fußgeschwüre zu ermitteln.

Studiendesign und Methoden: Diese Studie zur Hyperbaren Oxygenationstherapie bei Diabetikern mit chronischen Fuß-Ulzera (HODFU) ist eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte klinische Studie an einem einzelnen Behandlungszentrum. Die Ergebnisse der Patientengruppe mit HBO werden mit denen der Gruppe verglichen, die hyperbare Luft atmeten. Die Behandlungen wurden in einer Mehrpersonen-Druckkammer durchgeführt. Es wurde 8 Wochen lang an 5 Tagen pro Woche 85 min Sauerstoff geatmet. Die 40 Sitzungen dauerten je 95 min. Die Studie erfolgte im ambulanten Behandlungsverfahren.

Ergebnisse: 94 Patienten mit Geschwüren in den Wagner Graden 2, 3 und 4, die mindestens 3 Monate bestanden hatten wurden untersucht. Die intention-to-treat Analyse ergab bei 37 Patienten eine komplette Abheilung des Referenzgeschwüres nach 1 Jahr Nachbeobachtungszeit, Davon 25/48 (52%) in der HBO Gruppe und 12/42 (29%) in der Placebogruppe (P = 0,03). Bei Patienten, die mehr als 35 Behandlungen erhielten, heilten diese Ulzera bei 23/38 (61%) in der HBO Gruppe und bei 10/37 (27) in der Placebogruppe (P = 0,009). Unerwünschte Ereignisse traten selten auf.

Schlussfolgerung: Die HODFU Studie zeigt, dass die adjuvante Behandlung mit HBO die Heilung chronischer Fußulzera bei ausgewählten Patienten mit Diabetes fördert.

¹Institution for Clinical Sciences in Lund, Lund University, Lund, Sweden; ²Department of Internal Medicine, Ängelholm Hospital, Ängelholm, Sweden; ³Department of Anesthesiology, Helsingborg Hospital, Helsingborg, Sweden.

Korrespondierender Autor: Magnus Löndahl, magnus.londahl@med.lu.se.

Received 20 September 2009 and accepted 12 January 2010.

DOI: 10.2337/dc09-1754

Clinical trial reg. no. NCT00953186, clinicaltrials.gov.

© 2010 by the American Diabetes Association. Leser dürfen diesen Artikel nutzen unter den Voraussetzungen, dass er richtig zitiert wird und er für Unterrichtszwecke und nicht für Profit genutzt wird und er nicht verändert wird. Siehe <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> für Details.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact. See accompanying editorial, p. 1143.

Diabetische Fußgeschwüre (DFS) sind häufige und ernste Komplikationen bei Diabetes (1,2). Die Behandlung erfordert oft langdauernde Klinikaufenthalte und häufige ambulante Behandlungen. Der Mobilitätsverlust bürdet den Patienten und dem Gesundheitssystem eine große Last auf (3). Auch in hochspezialisierten Behandlungszentren können 19 – 35% der Ulzera nicht geheilt werden (4 – 6). Trotz aller Fortschritte bei der Heilung von diabetischen Fußgeschwüren besteht daher weiterhin Bedarf an neuen Behandlungsmethoden und –strategien.

Die systemische Anwendung von hyperbarem Sauerstoff (HBO) wurde als medizinische Behandlungsmethode für diabetische Fußgeschwüre vorgeschlagen (7).

Für die HBO wurde nachgewiesen, dass sie antimikrobiell wirkt und in hypoxischen Wundengewebe den Sauerstoffgehalt steigert (8– 10). Dadurch wird die Bakterien tötende Fähigkeit der Neutrophilen gesteigert, die Neoangiogenese stimuliert und die Aktivität der Fibroblasten und die Kollagensynthese angeregt (9,11,12). Theoretisch kann die HBO deshalb die Heilung von ischämischen Fußulzera bei Diabetikern verbessern.

Von einer Reihe von Behandlungszentren wurde die HBO befürwortet und eingeführt obwohl die Evidenz für ihre Wirksamkeit begrenzt ist (13–16). Die erste doppelt verblindete, randomisierte kontrollierte Studie, die den Nutzen der HBO zu erkennen gab, wurde 2003 von Abidia et al. publiziert (17). Die Studie war aber klein und berücksichtigte nur Ulzera der Wagner Stadien 1 und 2. Aus diesem Grund wurde die klinische Nutzung der HBO in der Behandlung des DFS nicht etabliert. Die abschließende Beurteilung der Cochrane Collaboration 2004 schloss daher, dass weitere Erforschung notwendig sei. Der Bedarf an größeren, randomisierten, mit Placebo kontrollierten Studien wurde hervorgehoben (13).

Diese Studie zur **Hyperbaren Oxygenationstherapie bei Diabetikern mit chronischen Fuß-Ulzera (HODFU)** will daher ermitteln, ob die adjuvante Behandlung mit HBO im Vergleich zur Behandlung mit hyperbarer Luft (als Placebo) einen Effekt auf das diabetische Fußsyndrom hat.

STUDIENDESIGN UND METHODEN:

Diese Studie wurde von den Autoren veranlasst, ausgearbeitet und durchgeführt. Ein Steuerungskomitee war verantwortlich für die Organisation, die Datenverarbeitung und die Studiendurchführung. Ein verblindetes klinisches Komitee klassifizierte und wertete alle Ereignisse wie auch die klinischen Ergebnisse. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Lund akzeptiert.

Diese HODFU Studie ist eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte klinische Studie an einem einzelnen Behandlungszentrum, die den Effekt der HBO auf die Heilung von chronischen Fußgeschwüren bei Diabetikern auswertet.

Die Ergebnisse der Patientengruppe mit HBO werden mit denen der Gruppe verglichen, die hyperbare Luft atmeten. Das Studienprotokoll und dessen Rationale wurden bereits früher veröffentlicht (17).

Alle Patienten hatten Diabetes und mindestens eine die Haut ganz durchsetzende Wunde unterhalb des Sprunggelenkes, die mindestens 3 Monate lang bestand. Sie wurden zuvor über mindestens 2 Monate in einer Klinik für diabetische Fußsyndrome behandelt. Alle Patienten wurden bei Studieneinschluss von einem Gefäßchirurgen untersucht. Nur Patienten mit adäquater distaler Perfusion oder nicht rekonstruierbarem peripherem Gefäßleiden wurden in die Studie aufgenommen. Patienten mit akuten Infektionen am Fuß wurden aufgenommen nachdem die akute Phase überstanden war. Orale oder lokale antibiotische Behandlung war kein Ausschlussgrund.

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren: Kontraindikationen für hyperbare Behandlungen (schwere obstruktive Lungenerkrankung, Malignomkrankung, unbehandelte Thyreotoxikose), aktueller Drogen- oder Alkoholmissbrauch, Gefäßchirurgie an der unteren Extremität in den letzten 2 Monaten, Teilnahme an einer anderen Studie oder zu erwartende ungenügende Mitarbeit. Alle Patienten willigten schriftlich nach Aufklärung ein.

Verfahren:

Die Patienten wurden auf Basis des arteriellen Blutdrucks am Zeh geordnet (~35 mmHg vs. >35 mmHg) bevor sie randomisiert einem der Behandlungsarme zugeordnet wurden. Randomisiert wurde in 10ner Blocks mit Hilfe versiegelter Umschläge.

Die Studie wurde im ambulanten Behandlungsverfahren durchgeführt.

Die Behandlungen erfolgten in einer Mehrplatzdruckkammer in 8 Wochen an 5 Tagen pro Woche (40 Behandlungssitzungen). Die Behandlungsperiode konnte auf 10 Wochen ausgedehnt werden. Die Zahl der Behandlungen durfte 40 nicht übersteigen.

Die HBO-Sitzung bestand aus einer Kompression mit Luft in 5 Minuten mit anschließender Behandlungsperiode mit Druck von 2,5 Atmosphären absolut (ATA) über 85 min, und anschließender Dekompression in 5 min. Patienten beider Gruppen konnten gemeinsam gleichzeitig behandelt werden da die Studiengase über Masken verabreicht wurden und die Luft oder der 100%tige Sauerstoff in die Kammer getrennt durch doppelt verblindete Leitungen zugeführt wurden (19).

Die Studienbehandlung wurde adjuvant zusätzlich zur der regulären Behandlung in der multidisziplinären Diabetes Fußklinik verabfolgt, die aus Infektbekämpfung, Revaskularisation, Debridement, Entlastung und metabolischer Einstellung entsprechend höchstem internationalem Standard bestand (18). Untersucher schalteten sich nicht in die täglichen klinischen Routinemaßnahmen für die Patienten ein.

Die Ergebnisse wurden zu Beginn jeder Behandlungswoche während der Therapiezeit gemessen (erste 8–10 Wochen) und dann in dreimonatigen Intervallen.

Die Ulzera wurden nach der Wagner Klassifikation geordnet. Die Ulkusflächen wurden mit Hilfe des Visitrak Digital (Smith & Nephew, Hull, England) Systems gemessen (20)

Endpunkte:

Als primärer Endpunkt galt die Ulkusheilung. Als Referenzulkus galt das größte Ulkus, das bei Studieneinschluss mindestens 3 Monate bestanden hatte. Heilung wurde festgestellt, wenn das Ulkus komplett reepithelialisiert war und bis zur nächsten Nachuntersuchung für die Studie geschlossen blieb. Wagner Grad 4 Ulzera wurden als geheilt angesehen, wenn das Gangrän abgestoßen worden war und das Ulkus darunter komplett epithelialisiert war. Wenn ein Patient während der

Nachbeobachtungszeit verstarb, wurde der Zustand zum Zeitpunkt des Todes gewertet. Wenn eine Majoramputation (oberhalb des Fußgelenkes) erforderlich wurde, wurde das Ulkus als ungeheilt bewertet.

Sekundäre Endpunkte für diese Studie stellten Majoramputationen und Tod dar.

Statistische Analyse:

Die Zuordnung zur Behandlung wurde nicht offen gelegt bevor nicht der letzte Patient die Nachuntersuchung nach einem Jahr durchlaufen hatte. Die statistische Auswertung erfolgte zunächst als intention-to-treat Analyse. Getrennt ausgewertet wurden Patienten, die mehr als 35 Behandlungen erhalten hatten (per Protokoll Analyse).

Kategoriale Variable wurden mit Hilfe der Kontingenztabelle (Fisher exakt test) und kontinuierliche Variable mit dem Mann-Whitney U Test analysiert. Ein zweiseitiger p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant akzeptiert. Die statistische Analyse wurde mit der Statistica software Version 8 (Statsoft, Tulsa, OK) durchgeführt.

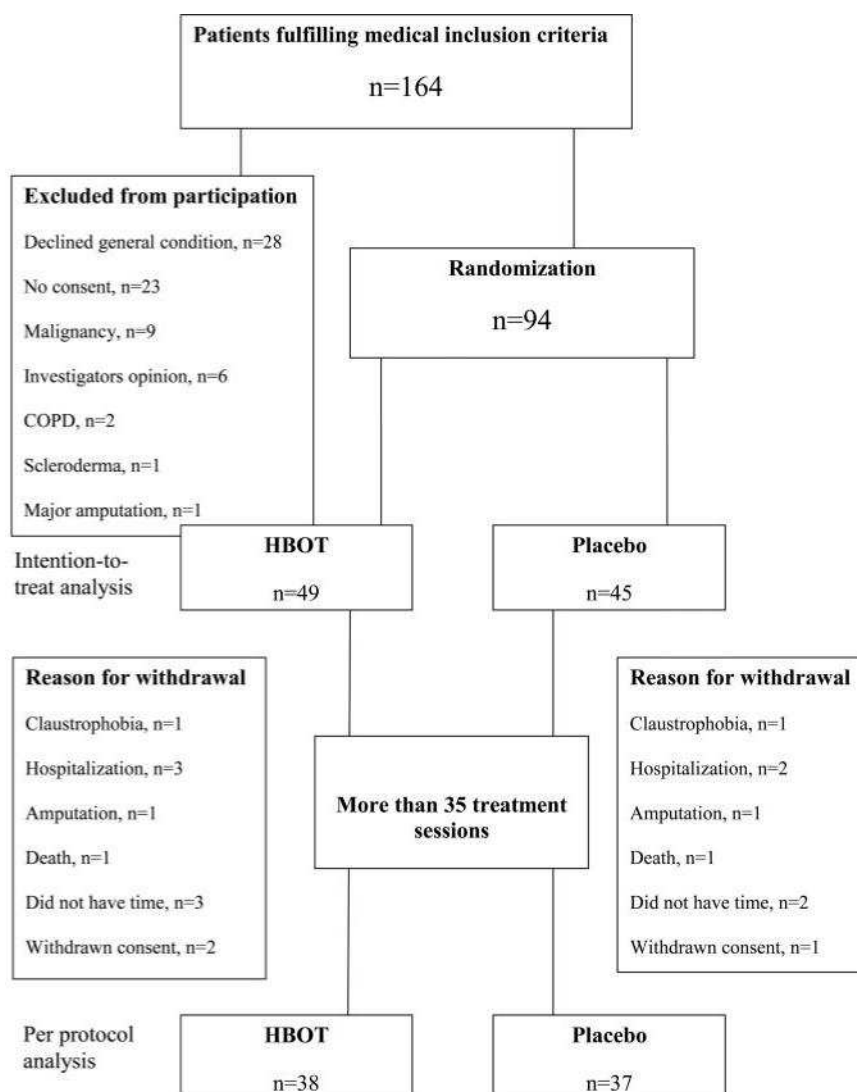


Bild 1: Fließdiagramm der HODFU Studie

ERGEBNISSE:**Einschluss der Patienten und deren Basisdaten:**

In der Phase der Patientenaufnahme wurden 164 geeignete Teilnehmer registriert: 23 (14%) willigten nicht ein, 47 (29%) wiesen Ausschlusskriterien auf und 94 (57%) wurden randomisiert (Abb. 1).

Die zwei Gruppen hatten gleichartige Charakteristika in der Eingangsuntersuchung. (Tabelle 1). Die Ulzera bestanden im Durchschnitt 10 Monate und die durchschnittliche Ulkusfläche betrug 3 cm². Die Referenzulzera wurden zumeist als Wagner 3 und 4 (20) klassifiziert. Bei 55% der Teilnehmer war zuvor Gefäßchirurgie an dem betroffenen Bein durchgeführt worden.

Tabelle 1: Ausgangsbefunde der Patienten bei der Randomisierung. Daten werden nur für die betroffene untere Referenzextremität aufgeführt. Kategorische Variable werden in %, kontinuierliche Variable als Durchschnittswerte aufgeführt

	HBO	Plazebo	
Patientenanzahl	49	45	
Alter (Jahre)	69 (37–95)	68 (28–86)	n.s.
Weiblich (%)	22	16	n.s.
Raucherstatus	61	69	n.s.
gegenwärtig (%)	22	29	n.s.
früher (%)	41	38	n.s.
Packungsjahre (ohne Nichtz.)	26 (1–47)	25 (4–73)	n.s.
Mobilität (%)			
Gehen ohne Unterstützung	43	44	n.s.
Gehen mit Unterstützung	38	31	n.s.
Rollstuhl	18	24	n.s.
Diabetes Dauer (Jahre)	20 (1–63)	23 (3–54)	n.s.
Diabetes Typ 1/2 (%)	24/76	42/58	n.s.
glykiertes Hämoglobin (%)*	7.8 (4.2–11.0)	8.1 (5.0–12.5)	n.s.
Hämoglobin (g/l)	127 (95–156)	123 (95–160)	n.s.
Kreatinin (pmol/l)	104 (52–804)	101 (48–687)	n.s.
C-reactives Protein (mg/l)	8 (1–161)	7 (1–49)	n.s.
Leukozytenzahl (10 ⁹ /l)	8.5 (3.7–13.1)	7.7 (1.9–13.8)	n.s.
Begleiterkrankungen			
Hypertension (%)	76	73	n.s.
Hyperlipidemie (%)	88	87	n.s.
Myocardinfarkt (%)	25	33	n.s.
Apoplex (%)	16	16	n.s.
kongestive Herzinsuffizienz (%)	35	27	n.s.
Vorhofflimmern (%)	25	33	n.s.
Nephropathy (%)	90	80	n.s.
Dialyse (%)	6	7	n.s.
Nierentransplantation (%)	4	2	n.s.
früher Majoramputation† (%)	14	7	n.s.
früher Minoramputation (%)	32	47	n.s.
Charcot Fuß (%)	4	9	n.s.
Medikationen			
Insulin (%)	90	91	n.s.
Metformin (%)	10	13	n.s.
Sulfonylhurea (%)	12	16	n.s.
Statin (%)	69	60	n.s.
Aspirin (%)	63	56	n.s.
Clopidrogel (%)	8	13	n.s.
Warfarin (%)	18	24	n.s.
ACE-Hemmer or ARB‡ (%)	69	74	n.s.
Betablocker (%)	39	40	n.s.
Diuretika (%)	67	51	n.s.
Antibiotika, oral (%)	65	73	n.s.
Antibiotika, intravenös (%)	0	0	n.s.
Fläche Referenzulkus (cm ²)	3.1 (0.6–55)	2.8 (0.6–39)	n.s.
Ulkus-Dauer (Mon.)	9 (3–44)	10 (3–39)	n.s.
Wagner Klassifikation			
Grad 1 (%)	0	0	n.s.
Grad 2 (%)	24	27	n.s.
Grad 3 (%)	51	62	n.s.
Grad 4 (%)	24	11	n.s.
Grad 5 (%)	0	0	n.s.
Referenzulkus Lokalisierung			
Zeh (%)	35	47	n.s.

(Forts.)

Tabelle 1: Fortsetzung

	HBO	Placebo	
Plantar Vorfuß (%)	27	24	n.s.
Mittelfuß (%)	14	13	n.s.
Ferse (%)	16	7	n.s.
Malleoli (%)	6	7	n.s.
Fußrücken (%)	2	0	n.s.
Periphere Durchblutung			
Gefäßchirurgie vorausgehend(%)	57	49	n.s.
Blutdruck am Zeh (mmHg)	50 (5–130)	55 (15–160)	n.s.
Blutdruck am Zeh 60 mmHg (%)	57	57	n.s.
Blutdruck am Zeh 35 mmHg (%)	33	29	n.s.

* glykiertes Hämoglobin rekalkuliert in % entsprechend Diabetes Control and Complications Trial Standard,

† Amputation oberhalb des Fußgelenkes, ‡ Angiotensin II Rezeptorblocker. n.s., nicht signifikant.

Behandlung:

Vierundfünfzig (57%) der Patienten absolvierten alle 40 Behandlungssitzungen. 75 Patienten (80%) absolvierten >35 Sitzungen. 9 Patienten erhielten < 10 Sitzungen und die verbliebenen 1 Patienten hatten zwischen 14 und 28 Behandlungen. Der vorzeitige Therapieabbruch beruhte bei 2 Patienten auf Klaustrophobie und bei 9 Patienten auf Verschlechterung der medizinischen Situation (2 Todesfälle, 2 Majoramputationen und 5 stationäre Aufnahmen). 8 Patienten haben die Studienteilnahme abgebrochen.

Im ersten Jahr nach Studieneinschluss wurde bei keinem Patienten eine offene Gefäßchirurgie durchgeführt. Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) wurde bei 10 Patienten durchgeführt (Tabelle 2).

Tabelle 2: PTA erfolgte bei 10 Patienten im Verlauf Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr. Ausgangswert des arteriellen Blutdrucks am Zeh, Zahl der verabfolgten Behandlungen, und Behandlungsergebnis werden für diese Patienten spezifiziert

PTA intervention (Mon. Random.)	Zahl der HBO Sitzungen	arterieller Zeh-RR bei Studieneinschluss	Ergebnis am Referenzulkus	Amputation
HBOgruppe				
3	40	15 mmHg	ungeheilt	Major amputation im 7. Mon.
6	40	25 mmHg	geheilt nach 6 Mon.	Zehamputation im 8. Mon.
7	38	20 mmHg	ungeheilt	Zehamputation im 10. Mon
7	40	30 mmHg	geheilt nach 3 Mon	keine
7	38	40 mmHg	geheilt nach 12	keine
8	40	20 mmHg	ungeheilt	keine
Placebogruppe				
2	40	20 mmHg	ungeheilt	keine
3	37	45 mmHg	ungeheilt	keine
6	38	50 mmHg	ungeheilt	keine
7	38	25 mmHg	geheilt nach 9 Mon	keine

Effekt auf Ulkusheilung:

Nach der intention to treat Auswertung wurde bei 37 Patienten eine komplette Heilung des Referenzulkus zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach einem Jahr erreicht. Davon 25/48 (52%) in der HBO Gruppe und 12/42 (29%) in der Placebo-Gruppe ($p = 0,03$)

Nach der per Protokoll Analyse wurde eine komplette Heilung des Referenzulkus bei 23/38 (61%) in der HBO-Gruppe und in der Placebo-Gruppe bei 10/37 (27%) mit $p = 0,009$ (Abb 2).

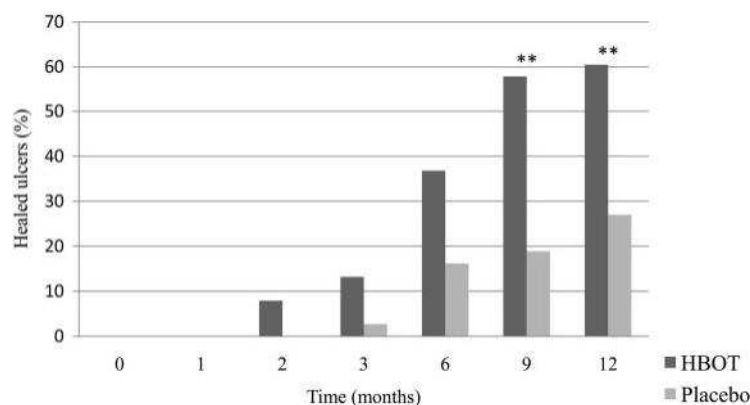


Bild 2: Häufigkeit der Heilung bei Patienten mit HBO Behandlung im Vergleich zu Behandlung mit hyperbarer Luft * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

Der größte Unterschied zwischen den Gruppen wurde anlässlich der Kontrolluntersuchung nach 9 Monaten gesehen.

Die Zahl der erforderlichen Behandlungen (numbers needed to treat) um ein nicht heilendes diabetisches Fußulkus abzuwenden betrug 4,2 bzw. 3,1 je nach Analyse (intention-to-treat / per-protocol). Während der einjährigen Nachbeobachtungszeit traten bei 9 Patienten der HBO-Gruppe und bei 8 Patienten der Placebo-Gruppe neue Ulzera auf.

Effekte auf Amputationsrate und Tod:

Vier Studienteilnehmer – einer aus der HBO Gruppe und drei der Placebogruppe – verstarben in der Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr.

Die Patientin aus der HBO Gruppe erhielt 8 Behandlungen und verstarb 20 Tage nach Studieneinschluss an Multiorganversagen. Sie war 87 Jahre alt und hatte in Ihrer Vorgeschichte schwere arterielle Gefäßerkrankung, Neuropathie, Herzinfarkt und Herzversagen.

Die Todesfälle in der Placebogruppe beruhten auf Herzinfarkt bei 2 Patienten (Tag 162 nach 39 Behandlungen und Tag 218 nach 22 Behandlungen) und auf Sepsis bei einem infizierten Fußgeschwür bei einem Patienten (Tag 144 nach 40 Behandlungen).

In der HBO Gruppe wurden im Verlauf des ersten Jahres 3 Majoramputationen erforderlich gegenüber einer in der Placebogruppe.

2 der 3 Amputationen in der HBO Gruppe erfolgten innerhalb von 2 Monaten nach Studieneinschluss. Die Dritte erfolgte an Tag 191.

Die Amputation in der Placebogruppe wurde an Tag 98 durchgeführt.

Alle 4 Patienten wiesen einen blutdruck am Zeh von 15mHg an dem betroffenen Bein auf. Zwei der Ulzera waren in Wagner Klasse 4 und 2 in Klasse 3 eingeordnet (20).

In jeder Behandlungsgruppe wurden 4 Minor - Amputationen im Verlauf der Nachuntersuchungszeit von einem Jahr durchgeführt.

Nebenwirkungen:

In der HODFU Studie wurden zusammen wurden 3,225 Behandlungssitzungen verabfolgt.

Wie oben schon diskutiert, wurde in der HBO Gruppe ein Todesfall während der Bandlungsphase gesehen. Ein Zusammenhang mit der HBO kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Aus der Placebogruppe musste ein Patient wegen vorübergehender Bewusstlosigkeit nach einer Behandlung mit HBO für 24 Stunden stationär aufgenommen werden

Hypoglykämie (Symptome und Blut-Glukose <3.0 mmol/l) innerhalb von 6 Std. nach der Behandlung traten in beiden Gruppen bei 4 Patienten auf (ns). Aus diesem Grund wurde ein Patient der HBO Gruppe stationär aufgenommen.

Ein Patient der HBO Gruppe erlitt ein barotrauma am Ohr. In jeder Gruppe war wegen unzureichendem Druckausgleich über die Eustachische Tube eine Myringotomie mit Paukendrainage bei 4 Patienten erforderlich.

In der HBO Gruppe wurde bei einem Patienten behandlungsabhängiger Schwindel und bei einem weiteren Patienten eine Verschlechterung eines bestehenden Kataraktes in einem weiteren fall gesehen.

Aus der Placebogruppe erlitt ein Patient nach einem Sturz in der Druckkammer ein geringes Schädeltrauma. Sauerstofftoxische Krampfanfälle oder Pneumothorax wurden nicht beobachtet.

SCHLUSSFOLGERUNGEN:

Die vorliegende Studie unterstützt die Ansicht, dass die adjuvante Behandlung mit HBO Heilung von Fußgeschwüren bei ausgewählten Patienten mit Diabetes fördert. Bei unseren Patienten mit lange vorbestehenden chronischen Fußulzera heilte die adjuvante HBO doppelt so viele Geschwüre mit einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr im Vergleich zur Behandlung mit hyperbarer Luft als Placebo.

In dieser Studie konnte der Blutdruck am Zeh nicht als prognostischer Faktor für den Effekt der HBO beitragen (Daten nicht aufgeführt). Auch bei Patienten mit einem Blutdruck von 5 mmHg am Zeh wurde in der HBO Gruppe Heilung erreicht. Wir konnten keinen niedrigeren Blutdruckwert finden, der zum Therapieversagen geführt hätte.

Die Ulkusheilung in der Placebogruppe könnte geringer ausgefallen sein als erwartet. Vermutlich liegt das an der langen Zeit mit fehlender Heilung vor Studieneinschluss.

Unsere Ergebnisse stimmen mit den bereits früher in randomisierten Studien berichteten Ergebnissen von Abidia et al. (17), Duzgun et al. (21), Kessler et al. (22), und Kalani et al. (23) überein, die sich auf Ulkusheilung konzentrierten.

Abidia et al. untersuchten den Effekt der HBO verglichen mit hyperbarer Luft auf ischämische Ulzera der Wagner Klassen 1 und 2. In dieser Studie erfuhren 18 Patienten nach 6 Wochen eine nicht signifikante Heilung nach HBO, die statistische Signifikanz in der Nachbeobachtungszeit von einem Jahr erreichte.

In der unverblindeten, randomisierten Studie von Duzgun et al. wurde der HBO-Effekt mit der Standardbehandlung bei 100 Patienten mit Fußulzera von mindestens vierwöchiger Dauer verglichen. In einer Nachbeobachtungszeit von 92 Wochen wurde bei 66% der Patienten mit HBO eine primäre Heilung verzeichnet, wogegen unter Standardbehandlung 0% heilten (21).

In der randomisierten Studie von Kessler et al. wurde der Effekt von 2 90-minütigen HBO Sitzungen an 5 Tagen pro Woche mit der regulären Behandlung an 28 stationären Patienten mit neuropathischen Wagner Grad 1-3 Geschwüren verglichen (22). Nach 2 Wochen Behandlung war die Reduktion der Ulkusfläche unter HBO verdoppelt ($p = 0,037$) Diese Verbesserung verlor sich aber in den folgenden 2 Wochen.

Die Studie von Kalani et al. schloss 38 Patienten mit oberflächigen ischämischen Ulzera ein. Nach 3 Jahren waren bei 76 % der 17 mit HBO behandelten Patienten komplett geheilt geblieben, während das bei den mit konventionellen Maßnahmen behandelten nur in 48 % der Fälle war. Diese Ergebnisse müssen aber mit Zurückhaltung interpretiert werden, weil die Gruppenzuordnung nicht für die ganze Studiendauer verborgen geblieben ist (23)

Einige Studien haben den günstigen Effekt der HBO zur Vermeidung von Amputationen nachgewiesen (8,21,23). Für die Analyse der Rate von

Majoramputationen hat unsere Studie zu wenig Power. Diese wurden hier nur bei lebensbedrohlichen Infektionen und therapieresistenten Schmerzen durchgeführt. In den Studien von Faglia et al. (8), Kalani et al. (23), and Duzgun et al. (21) waren die Amputationsraten deutlich höher als in unserer Untersuchung. Das legt nahe, dass dort andere Kriterien für Majoramputationen zugrunde lagen (i.e. lange bestehende refraktäre Ulzera) (8,21,23). Das könnte sich indirekt auch in den Blutdruckwerten am Zeh widerspiegeln, die bei unseren Amputierten um 15 mmHg und in der Studie von Kalani et al. bei 42 ± 30 mmHg lagen (23). Dazu kann in offenen Studien ev. ein Bias Effekt nicht ausgeschlossen werden, wenn eventuell der Untersucher in die Amputationsentscheidung mit einbezogen war.

Obwohl >50 % unserer Patienten mindestens eine Gefäßintervention vor der Randomisierung hatten und die Notwendigkeit oder Eventualität von Gefäßchirurgie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ausgeschlossen war, wurde im Jahr nach der Randomisierung bei 10 Patienten eine PTA durchgeführt. Diese Tatsache reflektiert das generelle Problem bei der Auswertung von Ergebnissen unterschiedlicher Therapieregime für diabetische Fußulzera und stellt damit keine Besonderheit für diese Studie dar. So wurde z.B. bei 38 % der Patienten in der Studie von Faglia et al. (8) während der Nachbeobachtungszeit chirurgisch an den Gefäßen interveniert. Die Auswirkungen dieser Interventionen auf das Studienergebnis wurden debattiert (24). In unserer Studie können aber die PTA Interventionen die höhere Heilungsrate der Ulzera HBO in der Gruppe nicht bewirkt haben, da nach der PTA nur 3 Geschwüre nach PTA heilten, davon eines aus der Placebogruppe.

Die Häufigkeit (6 %) von Mittelohrbarotraumen und für das Erfordernis von Paukendrainagen war in unserer Untersuchung an relativ alten Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen und Neuropathie nicht höher als bei früher berichteten Daten von jüngeren Patienten (25). In unserem Therapieschema bestand eine HBO Sitzung aus Kompression in 5 Minuten mit anschließender Behandlung bei 2,5 ATA über 85 Minuten und anschließend Dekompression in 5 Minuten. Dieses Schema hat sich bei Gerätetauchern als sicher erwiesen. Unsere Studie erwies es ebenfalls als sicher für unsere DFS Population, bei der 3225 Behandlungssitzungen ohne Dekompressionserkrankung, Krampfanfälle oder Pneumothorax angewendet wurden.

Schlussfolgerung: Diese HODFU Studie, eine doppelt verblindete, randomisierte, plazebokontrollierte Studie zeigt, dass die adjuvante Behandlung mit HBO die Heilung von chronischen Fußulzera bei ausgewählten diabetischen Patienten fördert.

Anmerkungen: Diese Studie wurde durch uneingeschränkte Zuwendungen der Thelma Zoe'gas Foundation, Region Skåne Foundation, und der medizinischen Fakultät der Universität Lund unterstützt.

Es wurden keine Interessenskonflikte berichtet, die für diese Veröffentlichung von Bedeutung wären.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden als Abstrakt auf dem 16th International Congress on Hyperbaric Medicine, Beijing, China, 26–29 October 2008, veröffentlicht sowie auf dem Workshop des European Committee for Hyperbaric Medicine's Oxygen & Infection Conference, Stockholm, Sweden, 7–9 May 2009; der 19th European Wound Management Association Conference, Helsinki, Finland, 20–22 May 2009; und der 7th Diabetic Foot Study Group Conference, Bled, Slovenia, 25–28 September 2009 veröffentlicht.

Die Autoren danken Dr. John Jeffery für wissenschaftlichen Beistand und seine Hilfe bei dem englischen Text, Dr. Thomas Kjellström und Dr. Jan Apelqvist für hilfreiche Unterstützung und support, der staatlich geprüften Krankenschwester Carina Johansson und der Hilfsschwester Gisela Torildsson und Magnus Andersson an der Druckkammer sowie den Forschungsschwestern Anneli Svensson und Lisbeth Lundell der Forschungsabteilung des Klinikums Helsingborg für die gute Zusammenarbeit und die unschätzbare Hilfe.

Literatur:

1. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, van Baal J, van Merode F, Schaper N. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe: baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007;50:18–25
2. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(Suppl. 1):S3–S6
3. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Healtheconomic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl. 2):S132–S139
4. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Armstrong DG, Harkless LB, Boulton AJ. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2001; 18:133–138
5. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, Apelqvist J. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroisch-aemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:398–407
6. Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 1998;176:5S–10S
7. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992;38:112–114, 111
8. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Michael M, Campagnoli P, Morabito A. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: a randomized study. *Diabetes Care* 1996;19:1338–1343
9. Brown GL, Thomson PD, Mader JT, Hilton JG, Browne ME, Wells CH. Effects of hyperbaric oxygen upon *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* and *C. albicans*. *Aviat Space Environ Med* 1979;50:717–720
10. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg* 1990;160:519–524
11. Brismar K, Lind F, Kratz G. Dose-dependent hyperbaric oxygen stimulation of human fibroblast proliferation. *Wound Repair Regen* 1997;5:147–150
12. Reng JJ, Hussan MZ, Constant J, Hunt TK. Angiogenesis in wound healing. *J Surg Pathol* 1998;3:1–7
13. Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD004123
14. Barnes RC. Point: hyperbaric oxygen is beneficial for diabetic foot wounds. *Clin Infect Dis* 2006;43:188–192

15. Berendt AR. Counterpoint: hyperbaric oxygen for diabetic foot wounds is not effective. *Clin Infect Dis* 2006;43:193–198
16. Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. *PM R* 2009;1:471–489
17. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:513–518
18. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C, Sellman A, Wykman A, Hugo-Persson M, Apelqvist J. A prospective study: hyperbaric oxygen therapy in diabetics with chronic foot ulcers. *J Wound Care* 2006;15:457–459
19. Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:829–833
20. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981;2:64–122
21. Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg* 2008;47: 515–519
22. Kessler L, Bilbault P, Orte´ga F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, Pinget M, Schneider F. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003; 26:2378–2382
23. Kalani M, Jörneskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers: long-term follow-up. *J Diabetes Complications* 2002;16:153–158
24. Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Game FL, Hartemann-Heurtier A, Londahl M, Price PE, van Houtum WH, Jeffcoate WJ. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabete Metab Res Rev* 2008;24(Suppl. 1): S119–S144
25. Plafki C, Peters P, Almeling M, Welslau W, Busch R. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med* 2000;71:119–124

Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT.: The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. **2003** Jun;25(6):513-8.
British Journal of Surgery [Surgical Research Society Abstracts] 2001; 88(5):744.

Academic Surgical Unit, University of Hull and Hull Royal Infirmary, Hull, U.K.
Undersea and Hyperbaric Medicine 2001; 28(Suppl):64.

OBJECTIVE: ischaemic lower-extremity ulcers in the diabetic population are a source of major concern because of the associated high risk of limb-threatening complications. The aim of this study was to evaluate the role of hyperbaric oxygen in the management of these ulcers.

METHOD: eighteen diabetic patients with ischaemic, non-healing lower-extremity ulcers were recruited in a double-blind study. Patients were randomly assigned either to receive 100% oxygen (treatment group) or air (control group), at 2.4 atmospheres of absolute pressure for 90 min daily (total of 30 treatments).

RESULTS: healing with complete epithelialisation was achieved in five out of eight ulcers in the treatment group compared to one out of eight ulcers in the control group. The median decrease of the wound areas in the treatment group was 100% and in the control group was 52% ($p=0.027$). Cost-effectiveness analysis has shown that despite the extra cost involved in using hyperbaric oxygen, there was a potential saving in the total cost of treatment for each patient during the study.

CONCLUSION: hyperbaric oxygen enhanced the healing of ischaemic, non-healing diabetic leg ulcers and may be used as a valuable adjunct to conventional therapy when reconstructive surgery is not possible.

Laurence **Kessler**, MD, PHD¹, Pascal Bilbault, MD², Françoise Ortéga, MD¹, Claire Grasso, MD, PHD¹, Raphaël Passemard, MD, PHD¹, Dominique Stephan, MD, PHD³, Michel Pinget, MD, PHD¹ and Francis Schneider, MD, PHD² : **Hyperbaric Oxygenation Accelerates the Healing Rate of Nonischemic Chronic Diabetic Foot Ulcers** A prospective randomized study *Diabetes Care* 26:2378-2382, 2003

¹ Department of Endocrinology and Diabetology, University Hospital, Strasbourg, France

² Medical Intensive Care and Regional Hyperbaric Oxygenation Center, University Hospital, Strasbourg, France

³ Department of Cardiovascular Disease, University Hospital, Strasbourg, France

ABSTRACT

OBJECTIVE: To study the effect of systemic hyperbaric oxygenation (HBO) therapy on the healing course of nonischemic chronic diabetic foot ulcers.

RESEARCH DESIGN AND METHODS: From 1999 to 2000, 28 patients (average age 60.2 ± 9.7 years, diabetes duration 18.2 ± 6.6 years), of whom 87% had type 2 diabetes, demonstrating chronic Wagner grades I–III foot ulcers without clinical symptoms of arteriopathy, were studied. They were randomized to undergo HBO because their ulcers did not improve over 3 months of full standard treatment. All the patients demonstrated signs of neuropathy. HBO was applied twice a day, 5 days a week for 2 weeks; each session lasted 90 min at 2.5 ATA (absolute temperature air). The main parameter studied was the size of the foot ulcer measured on tracing graphs with a computer. It was evaluated before HBO and at day 15 and 30 after the baseline.

RESULTS: HBO was well tolerated in all but one patient (barotraumatic otitis). The transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂) measured on the dorsum of the feet of the patients was 45.6 ± 18.1 mmHg (room air). During HBO, the TcPO₂ measured around the ulcer increased significantly from 21.9 ± 12.1 to 454.2 ± 128.1 mmHg ($P < 0.001$). At day 15 (i.e., after completion of HBO), the size of ulcers decreased significantly in the HBO group (41.8 ± 25.5 vs. $21.7 \pm 16.9\%$ in the control group [$P = 0.037$]). Such a difference could no longer be observed at day 30 (48.1 ± 30.3 vs. $41.7 \pm 27.3\%$). Four weeks later, complete healing was observed in two patients having undergone HBO and none in the control group.

CONCLUSIONS: In addition to standard multidisciplinary management, HBO doubles the mean healing rate of nonischemic chronic foot ulcers in selected diabetic patients. The time dependence of the effect of HBO warrants further investigations.

Abbreviations: HBO, hyperbaric oxygenation • TcPo₂, transcutaneous oxygen tension

1	Quelle	Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Michael M, Campagnoli P, Morabito A. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. Diabetes Care 1996 ; 19 (12):1338-43. Peer review Ja
2	Studientyp	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe.
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Randomisierte klinische Studien.
4	Bezugsrahmen	Externe Auftraggeber werden nicht genannt, Interessenskonflikte werden nicht ersichtlich.
5	Indikation	Diabetisches Fußsyndrom.
6	Fragestellung / Zielsetzung	Effektivität der systemischen HBO als Addition zur Standardtherapie zur Verringerung der Major-Amputationsrate bei stationär behandelten Patienten mit schweren diabetischen Fußulzerationen.
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschluss von allen Patienten, die zwischen 8/93 und 8/95 stationär in der diabet. Abteilung wegen Fußulzera aufgenommen wurden. Indikation für die stationäre Aufnahme: Wagner Grad IV (Gangraen) Wagner Grad III (Abzess) Wagner Grad II, falls Ulzerationen groß, infiziert und unvollständige Abheilung während 30 Tage ambulanter Behandlung. Keine Ausschlusskriterien benannt.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Eine Fallzahlkalkulation wurde durchgeführt.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Eingeschlossen: 70 Pat., Non-HBO 34 Pat., HBO 36 Pat. Drop-out: 2 Pat., nicht ausgewertet, je 1 Pat. HBO u. Non-HBO. Keine Hinweise für systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den anderen Patienten.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Es liegt eine ausführliche Tabelle mit wichtigen klinischen Merkmalen der Pat. getrennt in Interventions- und Kontrollgruppe vor. Für keines der berichteten Merkmale zeigte sich eine signifikante Differenz zwischen den Studiengruppen.
11	Prüfintervention	HBO-Therapie zusätzlich zur Standardtherapie: 1. Phase : HBO-Druckkammer 90 Min./tgl. 2,5 ATA 2. Phase : HBO-Druckkammer 2,4 – 2,2 ATA.
12	Vergleichsintervention	Standardtherapie bestehend aus: Agressives chirg. Debridement, Occlusiv-Verbände. Antibiotische Therapie nach Austestung. Optimierte Diabetesbehandlung. Bei ABI < 0,9 und/oder TcPO ₂ > 50 mmHg Prostacyclinbehandlung und Angiographie, falls keine Kontraindikationen. PTA oder Bypass-Op. bei festgelegten Indikationskriterien für pAVK.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt.
14	Studiendesign	Zwei Behandlungsarme parallel.

15	Zahl der Zentren	Eins, Diabetology Center, Niguarda Hospital , Mailand/Italien.										
16	Randomisierung	Fortlaufende Randomisierungsliste.										
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Verblindete Randomisierung.										
18	Verblindung der Behandlung	Der Chirurg, der die Major-Amputation durchführen sollte, war verblindet. Über weitere Verblindungen liegen keine Informationen vor.										
19	Beobachtungsdauer	Dauer der stationären Behandlung, ein genauer Endpunkt wird nicht definiert.										
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Zielkriterium ist die Vermeidung von Major-Amputationen. Exakte Kriterien für die Indikationsstellung zur Amputation werden nicht genannt.										
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine.										
22	Ergebnisse	In der HBO-Gruppe war die Major-Amputationsrate signifikant geringer ($p = 0,016$).										
		<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">HBO-Gruppe (35 Pat)</td> <td style="text-align: center;">Non HBO (33 Pat)</td> </tr> <tr> <td>Major-Amputationen</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">11</td> </tr> </table>		HBO-Gruppe (35 Pat)	Non HBO (33 Pat)	Major-Amputationen	3	11				
			HBO-Gruppe (35 Pat)	Non HBO (33 Pat)								
		Major-Amputationen	3	11								
		<table border="0"> <tr> <td>davon Wagner II</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Wagner III</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Wagner IV</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">11</td> </tr> </table>	davon Wagner II	0	0	Wagner III	1	0	Wagner IV	2	11	
davon Wagner II	0	0										
Wagner III	1	0										
Wagner IV	2	11										
<table border="0"> <tr> <td>Minor-Amputationen</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vorfuß</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>Zeh</td> <td style="text-align: center;">16</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>Keine Amputationen</td> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> </table>	Minor-Amputationen			Vorfuß	5	4	Zeh	16	8	Keine Amputationen	11	10
Minor-Amputationen												
Vorfuß	5	4										
Zeh	16	8										
Keine Amputationen	11	10										
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	2 Patienten mit Symptomen eines Barotraumas ohne Behandlungsunterbrechung.										
24	Fazit der Autoren	Eine systemische hyperbare Sauerstofftherapie führt als Ergänzung zu einer aggressiven multidisziplinären Therapie bei schweren diabetischen Fußulzera zu einer Reduktion der Major-Amputationsrate. Die HBO ist ein nützliches Werkzeug innerhalb der Möglichkeiten der Behandlung des diabetischen Fußsyndroms, speziell bei der Behandlung der häufigen schweren, ischämischen Fußulzerationen.										
25	Abschließende Bewertung	Es handelt sich um eine valide, randomisierte, prospektive Studie mit Fallzahlplanung und einem patientenrelevanten Endpunkt. Schwächen liegen in der fehlenden Definition des Behandlungszeitraums und in der fehlenden Darstellung der Indikationskriterien für die Amputation. Dem Fazit der Autoren kann im Wesentlichen zugestimmt werden. Aufgrund der fehlenden Nachbeobachtungszeit können keine Aussagen zur Nachhaltigkeit der HBO-Behandlung getroffen werden. Die Übertragbarkeit auf das deutsche Versorgungssystem scheint gegeben. Aufgrund der hohen Evidenz der Studie, hat sie Bedeutung bei der Beratung des Themas.										

**Adjuvante systemische HBO-Therapie im Behandlungskonzept des
schweren vornehmlich ischämischen diabetischen Fußulkus
-eine randomisierte Studie-**

E. Faglia, F. Favales, A. Aldeghi, P. Calia, A. Quarantiello, G. Oriani, M. Michael, P.
Campagnoli, A. Morabito

Zentrum für Diabetologie, Niguarda Hospital; Zentrum für Anästhesie und Hyperbarmedizin,
Galeazzi-Institut, Institut für Medizinische Statistik u. Biometrie der Universität,
MAILAND, ITALIEN

Diabetes Care , 19 (1996) 1338

Übersetzt aus dem Englischen durch Verband Deutscher Druckkammerzentren VDD e.V.

Zusammenfassung:

Zielsetzung: Evaluation der Effektivität einer zusätzlich zu einem Standardtherapieprotokoll durchgeführten systemischen Hyperbaren Sauerstofftherapie (s-HBOT) auf die Verminderung größerer Amputationen bei auf Grund von Fußulzera hospitalisierten Diabetikern.

Studiendesign und Methoden: Von August 1993 bis August 1995 wurden 70 Patienten auf Grund von Fußulzerationen in unsere diabetologische Abteilung eingewiesen. Bei allen Patienten wurde das übliche diagnostische und therapeutische Protokoll durchgeführt. Anschließend wurden die Patienten in eine s-HBOT-Gruppe und Kontrollgruppe randomisiert. Je ein Patient jeder Gruppe komplettierte die Behandlung nicht und wurde daher nicht in die Auswertung miteinbezogen. Insgesamt erhielten 35 Patienten eine s-HBOT und 33 nicht.

Resultate: Bei drei Patienten (8,6%) der Behandlungsgruppe (im Mittel 38,8 +/- 8 Behandlungen) mußte eine größere Amputation vorgenommen werden: zwei unterhalb des Knies und eine oberhalb des Knies. Aus der nichtbehandelten Gruppe mußten sich 11 Patienten (33,3%) einer größeren Amputation unterziehen: 7 unterhalb des Knies und 4 oberhalb des Knies. Diese Differenz zeigt sich bei $p=0.016$ statistisch signifikant. Das relative Risiko in der Behandlungsgruppe betrug 0.26 (95% CI 0.08-0.84). Die am Fußbrücken gemessenen transkutanen Sauerstoffpartialdrücke stiegen bei den Patienten der Behandlungsgruppe signifikant ($p=0.0002$) an und betrugen 14,8 +/- 11,8 mmHg gegenüber 5,0 +/- 5,4 mmHg in der Gruppe der nichtbehandelten Patienten. Die Multivarianzanalyse der größeren Amputationen bestätigte den protektiven Effekt der HBO-Therapie (odds-ratio 0.084, $p=0.033$, 95% CI 0.008-0.821). Als negative Prädiktoren stellte sich sowohl ein niedriger ABI (ankle-brachial index) mit einer odds-ratio von 1.715, $p=0.013$, 95% CI 1.121-2.626 als auch ein hoher Wagner-Grad der Läsion (odds-ratio 11.199, $p=0.022$, 95% CI 1.406-89.146) heraus.

Schlußfolgerungen: s-HBOT zeigt in Kombination mit einem aggressiven interdisziplinären Therapieprogramm einen deutlichen Effekt hinsichtlich der Vermeidung größerer Amputationen beim Diabetiker mit schweren vornehmlich ischämischen Fußulzera.

Die systemische Hyperbare Oxygenation (s-HBOT) wird zur Behandlung diabetesbezogener Wunden eingesetzt (1), jedoch differieren die Meinungen über ihre Effektivität (2, 3). Die Zielsetzung vorliegenden randomisierten Studie war die Evaluation der Effektivität der s-HBOT auf die Rate größerer Amputationen bei auf Grund von Fußulzera hospitalisierten Diabetikern.

Studiendesign und Methoden

Studiendesign

Von August 1993 bis August 1995 wurden 70 aufeinanderfolgende Patienten mit diabetischen Fußulzera in unserer diabetologischen Abteilung stationär mit einem diagnostischen und therapeutischen Standardprogramm behandelt. Alle Patienten wurden hinsichtlich der s-HBOT randomisiert. Ein Patient, der in die s-HBOT-Gruppe randomisiert wurde, verweigerte die Therapie. Ein weiterer Patient, der in die Kontrollgruppe randomisiert worden war, starb 6 Tage nach Aufnahme an einem zerebralen Insult. Beide Patienten wurden nicht in die Analyse der Ergebnisse einbezogen. 35 der Patienten wurden mit s-HBOT behandelt, 33 erhielten keine derartige Therapie. Die klinischen Charakteristika der Studiengruppe sind in Tabelle 1 aufgeführt, wobei kein Merkmal einen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppe aufwies.

Diagnostisches und therapeutisches Schema

Bei stationärer Aufnahme wurden die Läsionen gemäß der Wagner-Einteilung (4) klassifiziert. Patienten mit einer Gangrän (Wagner IV) oder einem Abszess (Wagner III) wurden üblicherweise stationär eingewiesen. Patienten mit weniger tiefen Ulzera (Wagner II) wurden eingewiesen, wenn sich das Ulkus sehr ausgedehnt und infiziert zeigte oder innerhalb einer 30tägigen ambulanten Behandlung eine defiziente Heilungstendenz erkennbar war. Bei allen Patienten wurden folgende Parameter untersucht: diabetische Retinopathie (ophthalmologische Fundusuntersuchung), Albuminausscheidung (mg/24h als Durchschnitt von drei 24h-Sammlungen, Behring-Nephelometrie), Nierenfunktion (Kreatinin $>133 \mu\text{mol/l}$, Jaffe-Boehringer, Mannheim), arterieller Hypertonus (syst. RR $>160 \text{ mmHg}$, diast. RR $>95 \text{ mmHg}$ oder antihypertensive Therapie), koronare Herzkrankheit (Ruhe-EKG, B-Mode-Echokardiographie), Übergewicht (BMI $>24 \text{ kg/m}^2$ bei Frauen, $>25 \text{ kg/m}^2$ bei Männern), Dyslipämie (Gesamtcholesterin $>6,2 \text{ mmol/l}$, Kolorimetrie, Boehringer, Mannheim, u./od. HDL-Cholesterin $<0,9 \text{ mmol/l}$ bei Männern und $<1,16 \text{ mmol/l}$ bei Frauen, PE-Glykol 6000, Clinicals, u./od. Triglyceride $>2,25 \text{ mmol/l}$, Kolorimetrie, Ames, od. Lipidsenkende Therapie). Bei Aufnahme und Entlassung wurde das glykosylierte Hämoglobin bestimmt (HbA_{1c} HPL-Chromatographie, Normwert 4,4-6%). Proben der Läsion wurden nach Dekontamination und Debridement gefolgt von einer Curretage (5) entnommen zur Anfertigung aerober und anaerober Kulturen verwendet. Zusätzlich wurde ein Antibiogramm zur Bestimmung einer adäquaten Antibiose angefertigt. Ein Empfindlichkeitstest gegenüber topischen Antibiotika wurde gemäß einem Standardschema in unserem mikrobiologischen Labor durchgeführt (6).

Von beiden Füßen und Beinen wurden Röntgenaufnahmen angefertigt, um artherosklerotische Veränderungen und Knochenanomalitäten festzustellen. Alle Patienten wurden mittels EMG auf das Vorliegen einer sensomotorischen Neuropathie untersucht (bei Abnormalitäten der Leitungsgeschwindigkeit und sensorischen Aktionspotentiale von mindestens zwei Nerven wurde von einer solchen ausgegangen).

Das Vorliegen einer autonomen Neuropathie (8) (vorhanden, wenn ein Score von >4 bei 5 Tests der Herz-/Kreislaufregulation erreicht wurde) und einer Einschränkung der Vibrationsempfindung (9) (eingeschränkt, wenn mit dem Biothesiometer eine Wahrnehmungsschwelle am Knöchel von $>25 \text{ V}$ festgestellt wurde) wurde bei allen kooperativen Patienten untersucht, wenn die technischen Voraussetzungen gegeben waren. Das Knöchel-/Arm-Blutdruckverhältnis (ankle-brachial index, ABI) wurde dopplersonographisch gemessen. Der transkutane Sauerstoffpartialdruck (TcPO₂) wurde bei Aufnahme und Entlassung oder im Falle einer Amputation vor dem Eingriff am Fußrücken

gemessen. Tabelle 2 zeigt die Prävalenz von Neuropathien und Angiopathien in der Patientengruppe. Die Analyse dieser Daten erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Studien und Kontrollgruppe. Bei den Patienten, die eine s-HBOT erhielten, wurde der TcPO₂ während der Druckkammerbehandlung gemessen.

Bei allen Patienten wurde ein radikales chirurgisches Debridement durchgeführt. Nach der Curretage wurde die Wunde mit ungefärbter topisch-antimikrobieller Lösung gereinigt und anschließend verbunden. Verbandswechsel, bei Bedarf mit einem Debridement wurde bei Vorliegen von Nekrosen oder Exsudat zweimal täglich, bei sauberem Ulkusgrund täglich und während der Granulationsphase zweitäglich durchgeführt.

Nach Aufnahme und Gewinnung von Biopsien zur mikrobiologischen Untersuchung wurde eine Breitspektrumantibiose begonnen, die u.U. gemäß den Resultaten des Antibiotogramms modifiziert wurde. Die Antibiose wurde während des Krankenhausaufenthaltes solange fortgesetzt, bis die wöchentlich wiederholte kulturelle Untersuchung negativ war. Nach Beendigung der Antibiotikatherapie wurden zur Kontrolle des Heilungserfolges in Zweitagesabständen noch drei weitere Kulturuntersuchungen vorgenommen. Eine optimale Stoffwechseleinstellung wurde entweder durch subkutane Insulingabe oder Applikation oraler Antidiabetika gemäß siebenmal täglich durchgeführter Blutzuckerbestimmung angestrebt. Bei Blutzuckerspiegeln von mehr als 22 µmol/l wurde solange unter zweistündiger BZ-Kontrolle Insulin i.v. gegeben bis Werte unter 9,9 µmol/l erreicht wurden. Bei Patienten mit einem ABI <0,9 und/oder TcPO₂ <50 mmHg wurde eine Prostazyklin-Therapie durchgeführt und bei Abwesenheit von Kontraindikationen (Kreatinin >221 µmol/l oder Paraproteinämie) eine intraarterielle DSA zur Fragestellung einer möglichen Angioplastie (PTA) oder rekanalisierenden Bypassoperation vorgenommen. Fokale Stenosen mit >50% Lumeneinengung wurden als Indikation zur PTA angesehen, während komplette Okklusionen und Stenosen von länger als 10 cm eine Kontraindikation für dieses Verfahren bildeten. Patienten mit derartigen Stenosen wurden zur Frage der operativen Rekanalisierung den Gefäßchirurgen vorgestellt. Bypassoperationen wurden dann durchgeführt, wenn ein bis zum Fuß durchgängiges Gefäß erhalten war. Während der Hospitalisierung wurden alle Patienten mit orthopädischen Hilfsmitteln zur Druckentlastung des Ulkusbereichs versorgt, die auch während der ambulanten Weiterbehandlung getragen wurden.

Die Extremität galt dann als gerettet, wenn die plantare Fläche erhalten werden konnte und das Ulkus bei Beschränkung der Amputation auf Zehen oder Vorfuß abheilte. Im Gegensatz galt die Extremität als verloren, wenn eine größere Amputation (ober- oder unterhalb des Knies) notwendig wurde. Die Indikation zur Amputation wurde von einem Chirurgen ohne Kenntnis des Patientenstatus innerhalb der Studie gestellt.

Tabelle 1.: Klinische Charakteristika der Behandlungs- und Kontrollgruppe (Kriteriendefinition s. Text)

	HBO-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
n	35	33	
Männer	27 (77,1%)	21 (63,6%)	0.29
Frauen	8 (22,9%)	12 (36,4%)	
Alter (Jahre)	61,7 +/- 10,4	65,6 +/- 9,1	0.10
Insulintherapie	21 (60%)	22 (66,7%)	0.62
orale Antidiabetika	14 (40%)	11 (33,3%)	
Diabetesanamnese (Jahre)	16 +/- 10	19 +/- 9	0.20
Wagner II	4 (11,5%)	5 (15,2%)	0.94
Wagner III	9 (25,7%)	8 (24,2%)	
Wagner IV	22 (62,8%)	20 (60,6%)	
vorher größere Amputation	0	0	x
vorher kleine Amputation	6 (17,1%)	10 (30,3%)	0.25
vorher Läsion	9 (25,7%)	12 (36,4%)	0.43
Retinopathie	12 (34,2%)	13 (39,4%)	0.80
proliferative Retinopathie	13 (37,1%)	9 (27,3%)	0.44
Mikroalbuminurie	12 (34,2%)	9 (27,3%)	0.60
Proteinurie	8 (22,8%)	7 (21,2%)	1.00
Niereninsuffizienz	4 (11,4%)	9 (27,3%)	0.13
Hypertonus	19 (54,2%)	17 (51,6%)	1.00
Hyperlipämie	11 (31,4%)	8 (24,2%)	0.13
Übergewicht	9 (25,7%)	9 (27,3%)	1.00
Raucher	11 (31,4%)	12 (36,4%)	0.50
KHK	14 (40%)	15 (45,4%)	1.00
vorher zerebraler Insult	3 (8,6%)	4 (21,1%)	0.79
Infektion	32 (91,4%)	28 (84,8%)	0.80
polymikrobielle Infektion	20 (57%)	17 (51,6%)	0.80
Heilung der Infektion	26 (74,2%)	17 (51,6%)	0.08
Osteolyse	11 (31,4%)	9 (27,3%)	0.79
Osteopenie	15 (42,8%)	21 (63,6%)	0.09
Mönckeberg-Sklerose	21 (60%)	20 (60,6%)	1.00
HbA1c bei Aufnahme	9,3 +/- 2,5%	8,5 +/- 2,3%	0.17
HbA1c bei Entlassung	7,1 +/- 1,5%	6,6 +/- 1,2%	0.13
Krankenhaustage	43,2 +/- 31	50,8 +/- 32	0.37

s-HBOT

Die Patienten, die in die s-HBOT-Gruppe randomisiert wurden atmeten reinen Sauerstoff in einer Multiplatzdruckkammer über ein Kopfzelt. Der Überdruck wurde mit Druckluft aufgebaut und betrug 5,5 ATA in der ersten Phase, um den antibakteriellen Effekt zu erhöhen und zur Wiederherstellung eines suffizienten pO₂ im Gewebe.. In der zweiten Phase wurden zur Stimulierung der reparativen Fibroblastenaktivität 2,4-2,2 ATA appliziert. Das Schema umfaßte zunächst tägliche Behandlungen über 90 Minuten in der ersten Phase und anschließend Behandlungen an 5 von 7 Tagen während der Reparationsphase.

Statistische Datenanalyse

Die Populationsgröße von 34 Patienten/Gruppe wurde gewählt, um eine Reduktion der Amputationsrate um 1/3 mit einem α -Fehler von 0.05 erkennen zu können. Die Randomisierung wurde durch Verteilung von Zufallszahlen bei Aufnahme durchgeführt. Der Fisher-Test wurde zur Aufdeckung verborgener Variablen zwischen den Gruppen verwendet. Das relative Risiko und die Konfidenzintervalle wurden zum Vergleich der Rate größerer Amputationen bestimmt. Der T-Test für unabhängige Variablen wurde zum Vergleich intervallskalierter Variablen angewandt. Eine multivariate Regressionsanalyse (Stata Statistical Software, Stata 1995) der größeren Amputationen wurde bezüglich der in den Tab. 1, 2 und 5 aufgelisteten Variablen durchgeführt und die relative odds-ratio und 95%-Konfidenzintervalle wurden bestimmt.

Tab. 2: Angiopathien und Neuropathien der Patienten in der Behandlungs- und Kontrollgruppe (Kriteriendefinition s. Text)

	HBO-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
n	35	33	
Claudicatio	4 (11,4%)	10 (30,3%)	0.07
ABI	0,65 +/- 0,28	0,64 +/- 0,25	0.87
TcPO ₂	23,25 +/- 10,6 mmHg	21,29 +/- 1,7 mmHg	0.45
sensomotorische Neuropathie	35 (100%)	31 (93,9%)	0.23
Störungen der Vibrationsempfindung	24 (85,7%)	23 (85,2%)	1.00
autonome Neuropathie	17 (73,9%)	15 (71,4%)	0.70

Resultate

Die Patienten aus der s-HBOT-Gruppe erhielten im Mittel 38 +/- 8 Behandlungen. Zwei Patienten zeigten Zeichen eines Mittelohr-Barotraumas, jedoch ohne daß hierdurch die Behandlung unterbrochen werden mußte. Aus dieser Gruppe mußte bei 3 Patienten (8,6%) eine größere Amputation vorgenommen werden: einmal oberhalb des Knies und zweimal unterhalb des Knies. In der Kontrollgruppe mußte bei 11 Patienten (33,3%) ausgedehnter amputiert werden: viermal oberhalb des Knies und siebenmal unterhalb des Knies. Die Differenz ist mit p=0.016 statistisch signifikant. Das relative Risiko der mit s-HBOT behandelten Patienten beziffert sich auf 0.26 (95% CI 0.08-0.84). Die größeren Amputation der Patienten der s-HBOT-Gruppe wurden nach durchschnittlich 57,6 +/- 24 (31-78) Krankenhaustagen durchgeführt, diejenigen in der Gruppe der nichtbehandelten Patienten nach 72,8 +/- 59 (26-176) Tagen Hospitalisierung. Tabelle 3 zeigt die Rate der größeren

Amputationen in Abhängigkeit von der Wagner-Klassifikation sowie einen Vergleich der Häufigkeit kleiner Amputationen in den beiden Patientengruppen.

Tab. 3: Rate größerer und kleiner Amputationen in der s-HBOT- und Kontrollgruppe

	HBO-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
n	35	33	
größere Amputationen: amputierte Extremitäten erhaltene Extremitäten	3 (8,6%) 32 (91,4%)	11 (33,3%) 22 (66,7%)	0.016
größere Amp./Wagner- Grad	0 von 4	0 von 5	-
II	1 von 4 (25%)	0 von 8	0.33
III	2 von 22 (9,1%)	11 von 22 (55%)	0.002
IV			
kleinere Amputationen: Vorfuß Zehen keine	5 (14,3%) 16 (45,7%) 11 (31,4%)	4 (12,1%) 8 (24,2%) 10 (30,3%)	0.61

Tabelle 4 zeigt die gemessenen TcPO₂-Werte im Vergleich. Der Anstieg der mittleren Partialdrücke bei den mit s-HBOT behandelten Patienten liegt 9 mmHg höher als derjenige der Patienten aus der Kontrollgruppe (p=0.002). Der mittlere Anstieg des TcPO₂ während der hyperbaren Sauerstoffatmung betrug 493,5 +/- 152,1 mmHg.

Gefäßchirurgische Eingriffe wurden bei 26 Patienten (17 PTAs, 9 Bypassoperationen) durchgeführt. Im Bereich der iliakalen und femoralen Gefäße wurden 6 Angioplastien (je 3 in jeder Gruppe) durchgeführt. Die restliche 11 betrafen die popliteale oder weiter distal gelegene Arterien (6 bei Patienten der s-HBOT-Gruppe, 5 bei Patienten der Kontrollgruppe).

Tab. 4: Darstellung der TcPO₂-Werte der Behandlungs- und Kontrollgruppe bei Aufnahme und Entlassung sowie Vergleich der Anstiege

	HBO-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
n	35	33	
bei Aufnahme	23,2 +/- 10,7 mmHg	21,3 +/- 10,7 mmHg	0.46
bei Entlassung	37,3 +/- 16,1 mmHg	26,3 +/- 13,5 mmHg	
Differenz	14,0 +/- 11,8 mmHg	5,0 +/- 5,4 mmHg	0.0002

Bei allen Bypassoperationen wurde die V. saphena anastomosiert. Die distale Anastomose wurde viermal an die A. poplitea oder die infrapoplitealen Arterien und fünfmal an die A. dorsalis pedis angeschlossen. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Gefäßeingriffe.

Tab. 5: Ergebnisse der Gefäßeingriffe in beiden Gruppen

	HBO-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
n	35	33	
peripherer Bypass	4 von 35 (11,4%)	5 von 33 (15,1%)	0.73
größere Amputation	1 von 4 (25%)	1 von 5 (20%)	1.00
PTA	9 von 35 (25,7%)	8 von 33 (24,2%)	1.00
größere Amputation	1 von 9 (11,1%)	3 von 8 (37,5%)	0.29
Gefäßeingriffe insges.	13 von 35 (37,1%)	13 von 33 (39,4%)	1.00
größere Amputat. insges.	2 von 13 (15,4%)	4 von 13 (30,8%)	0.60

Die Multivarianzanalyse der mit den größeren Amputationen assoziierten Variablen zeigt einen protektiven Effekt der s-HBOT (odds ratio 0.084, $p=0.033$, 95% CI 0.008-0.821) und erwies einen hohen Wagner-Grad der Läsion (odds ratio 11.199, $p=0.022$, 95% CI 1.406-89.146) sowie einen niedrigen ABI (odds ratio 1.715, $p=0.013$, 95% CI 1.121-2.626) als prognostisch negativen Faktor.

Schlussfolgerungen

Diabetische Ulzera zeigen oft auf Grund von kombinierter Hypoxie und Infektion eine schlechte Heilungstendenz (14). Die systemische Applikation hyperbaren Sauerstoffs erhöht deutlich die Sauerstoffspannung im Gewebe, obgleich die Behandlung nur zeitweilig während des Tages durchgeführt wird, aber auch einige Stunden nach der Exposition bleiben die TcPO₂-Werte auf höherem Niveau (15). Die Diffusionsstrecke des unter hyperbaren Bedingungen vermehrt physikalisch gelösten Sauerstoff zeigt sich verlängert. Wie durch Tierexperimente bewiesen wurde (16) wird die mitochondriale Atmung auch bei einer Hypoxie erhalten, so daß die Zelle überlebt und eine Gewebsnekrose vermieden wird. Nach einem Verschuß der Femoralarterie oder der abdominellen Aorta konnte eine verglichen mit normobarer Atmung erhöhte Sauerstoffspannung sowie ein niedrigerer Laktatspiegel bei Applikation von 100% Sauerstoff bei 3 ATA Druck festgestellt werden (17). Zur Vermeidung einer Hyperoxie induziert die s-HBOT eine reflektorische Vasokonstriktion (18). Dieser Mechanismus kompensiert eine hypoxiebedingte Vasodilatation und führt zu einer Reduktion des beim diabetischen Fuß oftmals vorhandenen Ödems (19) mit nachfolgender Verbesserung der Mikrozirkulation (20).

Die s-HBOT wirkt direkt und indirekt antiinfektiv. So besteht eine direkte Bakterizidie gegenüber anaeroben Keimen, wobei hohe Sauerstofflevel sowohl das Wachstum als auch die Toxinproduktion dieser Bakterien hemmen (21). Darüber hinaus führt ein konstanter Gewebs-pO₂ von über 30 mmHg zu einer sauerstoffabhängigen Abtötung durch Makrophagen.

Die defiziente Wundheilung scheint einen wichtigen Faktor beim Extremitätenverlust von Diabetikern zu bilden (23). Die Wiederherstellung eines suffizienten Gewebs-pO₂ durch die s-HBOT unterstützt die Angiogenese und die Einsprossung von Gefäßen in das Wundgebiet (24).

Auf diesen Grundlagen basierend haben wir die s-HBOT in unser Therapieprotokoll integriert (25). Obwohl andere Studien einen vermehrten Extremitätenerhalt beim Einsatz der s-HBOT demonstrierten (26, 27), wurde die Therapie in Frage gestellt (3) und selbst in neueren Übersichten wurde die s-HBOT nicht in die Möglichkeiten zur Behandlung des diabetischen Fußes aufgenommen (28). Dies beruht auf der Tatsache, daß die Ergebnisse zur Effektivität

der s-HBOT auf nicht-randomisierten Studien fußten (3). Im Rahmen der vorliegenden Studie erwies sich die s-HBOT als effektiv in der Verminderung größerer Amputationen bei Diabetikern mit Fußulzera, wobei die Resultate bei Patienten mit höhergradigen Ulzera gewonnen wurden (Wagner Grad IV war am häufigsten vertreten). Obwohl viele Patienten in dieser Studie unter Neuropathien und Infektionen litten, zeigte sich, daß v.a. die arterielle Insuffizienz als typisches Charakteristikum der Wagner Grad IV Läsion zu einer größeren Amputation führt. Diese Beobachtung wird durch die Daten der Multivarianzanalyse unterstützt, die einen hohen Wagner-Grad und einen niedrigen ABI als unabhängige Negativprädiktoren herausstellte. Das Datenmaterial zeigt, daß die s-HBOT v.a. bei Patienten mit schweren Fußulzera und peripherer Arterienokklusion indiziert ist. Nach unserer klinischen Erfahrung heilen Ulzera bei Patienten mit einer Neuropathie ohne begleitende Arterienstenose unter ambulanter Behandlung und ohne Sauerstoffgabe. Allerdings können diese Beobachtungen nicht durch experimentelle Daten untermauert werden. Derartige Patienten können bei Vorliegen schwerer Infektionen, die ihrerseits zu einer Hypoxie führen, durchaus von einer s-HBOT profitieren. Bei Vorliegen eines Gasbrandes ist diese absolut indiziert.

Die s-HBOT verbessert die Hautoxygenierung: ein niedriger TcPO₂ bildet einen Hochrisikofaktor für eine größere Amputation (29). Im Rahmen unserer Studie zeigten die Patienten der Kontrollgruppe einen nichtsignifikanten TcPO₂-Anstieg. Diese leichte Verbesserung kann der Gesamttherapie, insbesondere der Wirkung vasoaktiver Medikamente, zugeschrieben werden. Der stärkere und statistisch signifikante Anstieg des TcPO₂ in der mit s-HBOT behandelten Gruppe deutet auf einen weiteren positiven Effekt dieser Behandlung hin. Der anhaltende TcPO₂-Anstieg kann einer Neoangiogenese und damit verbesserten Gewebsperfusion zugeschrieben werden (24, 30), wobei der positive Effekt der s-HBOT immer in einer Verbesserung der Mikrozirkulation zu sehen ist. Die Rekanalisierung der versorgenden großen Arterien bleibt immer Gefäßeingriffen vorbehalten. Die s-HBOT stellt keine Alternativtherapie dar, da die Wirkmechanismen grundsätzlich verschieden sind. Wir sind davon überzeugt, daß der kombinierte Einsatz alle möglichen Therapiemodalitäten den besten Effekt zur Rettung von Extremitäten beim diabetischen Fußsyndrom erbringt. Wir sind der Meinung, daß die s-HBOT die Effektivität der interdisziplinären Behandlung erhöht, wobei sie immer eine Ergänzung und keinen Ersatz der Konzepte darstellt. Schlußfolgernd sehen wir die s-HBOT als sinnvolles Mittel im Arsenal der Methoden zur diabetischen Fußbehandlung, insbesondere bei vornehmlich ischämischen Fußulzera.

Literatur

1. Levin ME: Preventing amputation in the patient with diabetes. *Diabetes Care* 18:1383-1394, 1995
2. Capelli-Schellpfeffer M, Philipson LH: Foot disease in diabetes (Letter). *N Engl J Med* 26:270, 1995
3. Caputo GM, Ulbrecht JS, Gibbons GW: Foot disease in diabetes (Authors' reply). *N Engl J Med* 26:270, 1995
4. Wagner FW: The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 2:64-122, 1981
5. Sapico FL, Witte JL, Canawati HN, Montgomerie JZ, Bessman AN: The infected foot of diabetic patient: quantitative microbiology and analysis of clinical features. *Rev Infect Dis* 6:S171-S176, 1984
6. Taddonio TE, Thompson PD, Smith DJ Jr, Prasad JK: Topical antimicrobial testing of burn wound microorganism: evaluation of a new technique. *Burns* 16:64-66, 1990
7. American Diabetes Association, American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 11:592-597, 1988

8. Bellavere F, Bosello G, Fedele D, Cardone C, Ferri M: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy (Letter). *Br Med* 287:61, 1983
9. Boulton AJM, Kubrusky DB, Bowker JH: Impaired vibratory Perception and diabetic foot ulceration. *Diabetic Med* 3:335-337, 1986
10. Hutchinson JJ, Mc Gulkin M: Occlusive dressings: a microbiologic and clinical review. *Am J Infect Control* 18:257-268, 1990
11. American Heart Association: Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischemia *Circulation* 84 (Suppl. IV): 1-26, 1991
12. Armitage P, Barry G: *Statistical Methods in Medical Research*. 3rd ed. Oxford, U.K., Blackwell, 1993
13. Satterthwaite FW: An approximate distribution of estimates of variance components. *Biometrics Bulletin* 2:110-114, 1946
14. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM: Pathways to diabetic limb amputation. *Diabetes Care* 13:513-521, 1990
15. Cianci P, Hunt TK: Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in treatment of diabetic foot wounds. In *The Diabetic Foot*, 5th ed. O'Neal LW, Bowker JH, Levin ME, Eds. St. Louis, MO, Mosby Year Book, 1993, p.305-319
16. Krogh A: The number and distribution of capillaries in muscle with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J Physiol* 52:409-415, 1991
17. Gottrup F, Firmin R, Hunt TK, Mathes SJ: The dynamic properties of tissue oxygen in healing flaps. *Surgery* 95:527-532, 1984
18. Danckwardt-Lillestrom G, Lorenzi GI, Olerud S: Intramedullary nailing after reaming: an investigation on the healing process in osteomized rabbit tibias. *Acta Orth Scand* 134 (Suppl. 1):1-78, 1979
19. Edmonds ME, Watkins PJ: The diabetic foot. In *The International Textbook of Diabetes Mellitus*. Keen H, Alberti KGMM, De Fronzo RA, Zimmet P, Eds. London, Wiley, 1992, p. 1537-1538
20. Manson PN, Im MJ, Myers RAM: Improved capillaries by hyperbaric oxygen in skin flaps. *Surg Forum* 31:564-567, 1980
21. Mac Lennan JD: The histotoxic clostridial infection of man. *Bacteriol Rev* 26:177-276, 1962
22. Mader JT, Brown GI, Guckian JC, Wells CH, Reinartz JA: A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis* 142:915-922, 1980
23. Pecoraro RE: The nonhealing diabetic ulcer-a major cause for limb loss. *Prog Clin Biol Res* 365:27-43, 1991
24. Knighton DR, Silver IA, Hunt TK: Regulation of wound healing angiogenesis: effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentrations. *Surgery* 90:262-270, 1981
25. Baroni GC, Porro T, Faglia E, Pizzi GL, Mastropasqua A, Oriani G, Pedesini G, Favales F: Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care* 10:81-86, 1987
26. Unger HD, Iuicca M: The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers and refractory osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg*: 7:483-492, 1990
27. Doctor N, Pandya S, Super A: Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 38:112-114, 1992
28. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW: Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 331:854-860, 1994
29. Mc Neely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG: The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 18:216-219, 1995
30. Van Der Kleij AJ, Vink H, Henny CP, Bakker DJ, Spaan JA: Red blood cell velocity in nailfold capillaries during hyperbaric oxygenation. *Adv Exp Med Biol* 345:175-180, 1994